



LEIOMYOSARCOME CARDIAQUE PRIMITIF ET METASTASE CEREBRALE SYNCHRONES: UN CAS CLINIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE.

AIDJI E. G^{1,2}, FAUGERAS L², D'HONDT L.²

¹ Internal Medicine and Oncology service, National Hospital and University Center Hubert K. Maga of Cotonou-BENIN

² Department of Medical Oncology, University Hospital Center UCL Dinant Godinne, Yvoir. Belgium

Correspondance: Dr AIDJI E G, Internal Medicine and Oncology Service, National hospital and University Center HKM Cotonou-BENIN.

E-mail: gilledgard@yahoo.fr , laurencefaugas@hotmail.com, lionel.dhondt@uclouvain.be

RESUME

Introduction : Le léiomyosarcome cardiaque est une tumeur primitive rare. Peu de cas ont été rapportés et il n'y a pas de guidelines pour sa prise en charge. Son pronostic est mauvais, la médiane de survie des formes localement avancées et métastatiques étant de six à douze mois. Les thérapies ciblées anti vasculaires ont obtenu très récemment la validation de leur utilisation entre autre dans cette indication.

Présentation : Une femme de 39 ans présentait une dyspnée à l'effort. Le bilan étiologique a permis de retenir le diagnostic clinique de myxome de l'oreillette gauche. Opérée, l'examen anatomopathologique de la pièce a révélé un léiomyosarcome grade 3 selon le score de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. La survenue de céphalées dix jours après la chirurgie a conduit à la réalisation d'un scanner cérébral révélant une métastase occipitale gauche.

Conclusion : Les tumeurs cardiaques sont fréquemment bénignes et sont essentiellement des myxomes. L'absence de symptomatologie spécifique des formes malignes, dominées par les sarcomes doit conduire à la prudence dans leur prise en charge. Seule la résection chirurgicale complète est un facteur de survie prolongée. Malgré le renforcement de l'arsenal thérapeutique par les thérapies ciblées notamment anti vasculaire, le pronostic des formes localement avancées et métastatiques reste sombre.

Mots clés: Léiomyosarcome- Cœur – Métastase cérébrale.

SUMMARY

PRIMITIVE CARDIAC LEIOMYOSARCOMA WITH SYNCHRONOUS CEREBRAL METASTASIS: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Introduction: Cardiac leiomyosarcoma is a rare primary tumor. Only a few cases have been reported and there is no guideline available. Its prognosis is very poor and the median survival of locally advanced and metastatic is six to twelve months. The vascular targeted therapies have recently received validation of their use in this indication.

Presentation: A 39 year old woman presented with dyspnea on exertion. The work-up allowed to retain the clinical diagnosis of left atrial myxoma. Made, histological examination of the part highlighted leiomyosarcoma grade 3 according to the National Federation of Centers for the Fight Against Cancer. The occurrence of headaches ten days after surgery led to the realization of a brain CT-scan that revealed a left occipital metastasis.

Conclusion: The cardiac tumors are mostly benign entities essentially myxomas. The lack of specific symptoms of malignant forms, dominated by sarcomas should lead to caution in their care. Only the complete surgical resection is a prolonged survival factor. Despite the development of the therapeutic arsenal including new targeted therapies especially anti vascular drugs, the prognosis of locally advanced and metastatic remains dark.

Key words: Leiomyosarcoma- Heart- Cerebral metastasis.

INTRODUCTION

Les tumeurs cardiaques (TC) constituent une entité clinique rare dont la première description a été faite en 1836 par Albers. Grâce aux progrès de la réanimation et notamment la possibilité d'établir une circulation extracorporelle, les tumeurs cardiaques sont passées d'une simple curiosité autopsique à des entités chirurgicalement curables dans les formes bénignes qui représentent 75% des cas [1].

Les tumeurs cardiaques malignes primitives (TCMP) sont dominées par les sarcomes et constituent une entité clinique extrêmement rare : 0.001 à 0.028% de l'ensemble de la pathologie cancéreuse chez l'homme [1], soit environ cent fois moins fréquentes que les tumeurs cardiaques secondaires. Il n'existe pas de symptomatologie clinique spécifique ce qui conduit parfois à un diagnostic tardif.

Ces tumeurs ont un pronostic assez sombre avec une médiane de survie de l'ordre de 6 à 12 mois [1,2] dans les formes localement avancées et métastatiques. Compte tenu de l'absence de cohorte de grande taille, il n'existe pas de guideline pour leur prise en charge et les recommandations disponibles sont basées sur les quelques séries de cas rapportés rétrospectivement dans la littérature [2].

Dans cet article, nous rapportons un cas de léiomyosarcome atrial gauche avec lésion secondaire cérébrale synchrones et faisons la revue de la littérature sur cette entité nosologique rare.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 39 ans qui présente une dyspnée stade II de New-York Health Association (NYHA) évoluant depuis quelques semaines se présente à la consultation dans son pays natal. Les investigations initialement réalisées permettent de mettre en évidence une volumineuse masse cardiaque développée aux dépens de l'oreillette gauche. Il y a une obstruction de l'orifice atrio-ventriculaire gauche, une insuffisance mitrale de grade I, une importante hypertension artérielle pulmonaire et des adénopathies médiastinales (**Figure1**).

Un myxome est évoqué et une intervention chirurgicale réalisée consistant en une ablation tumorale, une plastie auriculaire gauche, et une plastie de la valve tricuspide selon Vega. Les suites opératoires sont simples.

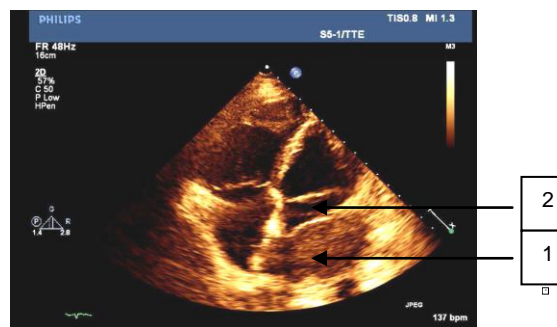


Figure 1 : Echographie cardiaque, coupe apicale 4 cavités montrant une volumineuse masse cardiaque (1) comprimant l'oreillette gauche (2).

L'analyse anatomo-pathologique conclut à un léiomyosarcome de l'oreillette gauche, de haut degré de malignité, grade 3 selon la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Les quatre ganglions médiastinaux enlevés sont indemnes d'atteinte tumorale. Les examens de biologie moléculaires montrent une amplification du gène SS18 sans signes de translocation, typiques pour le sarcome synoviale. Il n'est pas possible de préciser si la résection est complète.

Une dizaine de jours après l'intervention apparaissent des céphalées frontales et pariétales gauche initialement peu intenses sans photophobie, non péjorées par le décubitus dorsal mais aggravées par les mouvements de la tête. Elles s'accompagnent de nausées matinales, troubles praxiques et d'une lenteur idéatoire globale avec apathie.

Le CT-scan et l'IRM cérébrale sept semaines après la chirurgie mettent en évidence un volumineux processus expansif en grande partie hémorragique dans la région pariétale postérieure gauche exerçant un effet de masse sur les structures de la ligne médiane. On visualise par ailleurs deux autres lésions de 3 et 5 mm de diamètre au sein du lobe occipital droit.

Une exérèse neurochirurgicale de la volumineuse lésion est réalisée qui confirme la localisation secondaire du léiomyosarcome. Le traitement est complété par une radiothérapie panencéphalique à la dose de 30Gy.

Après une évaluation satisfaisante de la fonction cardiaque, une monochimiothérapie par doxorubicine est instaurée dont la patiente reçoit quatre cures qui se compliquent d'épisodes de neutropénie fébrile.

Une tuméfaction sous unguéale de l'hallux gauche apparaît durant la chimiothérapie. La radiographie du pied montre un aspect flou et érodé de la corticale osseuse au versant externe de la deuxième phalange et premier métatarsien mais sans franche perte de substance. La biopsie faite sur la lésion confirme la présence de la localisation secondaire du léiomyosarcome.

L'évaluation thérapeutique complète conclut à une progression tumorale sous forme de métastases diffuses thoraco-abdominales et osseuses. Une seconde ligne de chimiothérapie par doxorubicine-ifosfamide est débutée dont la patiente reçoit deux cures.

La survenue d'une toxicité cardiaque caractérisée par un effondrement de la fraction d'éjection ventriculaire (31% Vs 63%) et un flutter auriculaire nécessitant un choc électrique impose cependant un arrêt de ce protocole et le démarrage d'un traitement par du pazopanib.

Après trois mois sous pazopanib, une évaluation thérapeutique conclut à une progression thoracique rapide avec apparition d'une volumineuse masse auriculaire gauche et d'une hypertension artérielle pulmonaire. Une radiothérapie externe cardiaque est réalisée puis la patiente est mise sous trabectedin. Une leucopénie grade III et une thrombopénie grade IV persistante ne permettent pas de faire une deuxième cure. Devant la survenue d'une vision trouble sept semaines après la cure de trabectedin, une résonance magnétique cérébrale est réalisée qui met en évidence une volumineuse masse cérébrale occipitale droite avec œdème périphérique.

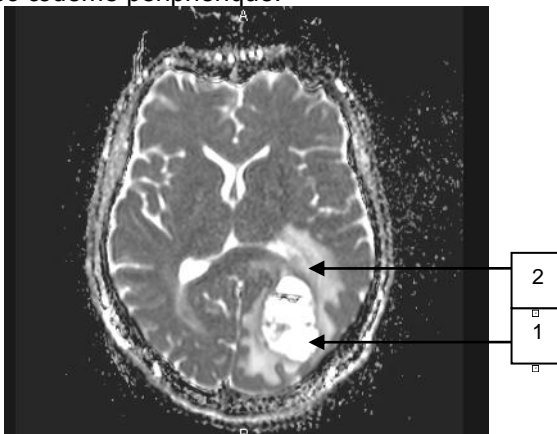


Figure 2 : Résonance magnétique cérébrale injectée au Gadolinium (coupe axiale): Métastase (1) du lobe occipital gauche avec effet de masse sur la ligne médiane et œdème vasogénique périphérique (2).

On note par ailleurs la présence d'autres localisations secondaires osseuses (aile iliaque et côtes gauches) et musculaires (trapèze gauche, vaste externe gauche). Une prise en charge purement palliative est alors préconisée et la patiente rentre dans son pays pour sa fin de vie.

DISCUSSION

Les tumeurs cardiaques sont pour la grande majorité de nature bénigne et sont dominées dans trois quart des cas par un myxome. Les TCMP sont de fréquence extrêmement rare représentant entre 0,001 et 0,028% de l'ensemble des pathologies tumorales [1]. Elles peuvent survenir à tout âge avec une prédilection entre la troisième et la cinquième décennie. Le sexe masculin est le plus touché [1,3] avec une sex-ratio pouvant atteindre 3:1. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une affection sporadique bien que le rétinoblastome et le syndrome de Li-Fraumeni soient rapportés comme facteurs prédisposants. [4]

La symptomatologie clinique est très peu spécifique associant des signes cardiaques, systémiques et thromboemboliques. Les signes cliniques sont inconstants et ne sont rattachés avec certitude à la tumeur cardiaque que chez environ 10% des patients [3]. Les manifestations cardiaques ne sont pas significativement différentes selon la nature histologique (bénigne ou maligne) de la tumeur mais sont déterminées par sa localisation et sa taille. Les signes cardiologiques se manifestent par des palpitations (72%), de la dyspnée (64%) comme ce fut le cas de notre patiente, ou des douleurs thoraciques (55%) [3]. Des signes d'insuffisance cardiaque sont retrouvés chez 50 à 66% des patients et une cyanose existe dans un tiers des cas. Les palpitations sont significativement plus courantes en cas de myxomes [3].

Les manifestations systémiques ne présentent aucune spécificité: fièvre, amaigrissement, anorexie et asthénie. A noter que ces signes généraux restent classiques dans le myxome de l'oreillette du fait d'une production d'interleukine 6 [3]. Les arthralgies et les myalgies sont rapportées chez 22% des patients atteints de tumeurs cardiaques malignes primitives. Les signes généraux semblent être la conséquence de la production de cytokines dans le cadre de la réaction inflammatoire [5].

Quant aux manifestations thromboemboliques, elles sont liées à un embolie tumoral ou fibrino-cruorique. Les localisations cardiaques droites sont plus volontiers à l'origine d'embolie pulmonaire tandis que celles du côté gauche sont plus à risque d'accidents vasculaires cérébraux [6].

Notons par ailleurs le risque de troubles du rythme cardiaque supra-ventriculaire ou ventriculaire avec parfois une mort subite [6].

La présence de localisations secondaires au moment du diagnostic est rapportée chez 19 à 54% des patients [1]. Ces lésions secondaires concernent fréquemment les poumons, le foie, le cerveau et les os [7]. Cependant, compte tenu de la faible proportion des tumeurs malignes, un bilan d'extension préopératoire n'est pas systématiquement réalisé en routine en l'absence de signe faisant suspecter une malignité et à fortiori dans les localisations auriculaires gauches, siège de prédilection des myxomes [1,4]. En effet, le cas de notre patiente corrobore ce raisonnement clinique dans la mesure où l'intervention chirurgicale a été réalisée pour une suspicion de myxome sans bilan d'extension initial.

Le court délai entre l'intervention chirurgicale et la découverte de la métastase cérébrale suggère la présence asymptomatique de celle-ci avant le geste. Notre cas clinique souligne l'exigence d'un bon jugement clinique et la réalisation, en cas de doute sur la nature bénigne de la tumeur, d'un bilan d'extension complet systématique avant tout geste chirurgical. Certaines tumeurs primitives s'accompagnant de localisations secondaires cardiaques pourraient être alors révélées dans le cadre de ce bilan.

L'imagerie médicale permet le diagnostic et l'évaluation de la résecabilité des tumeurs. La radiographie pulmonaire peut apporter des renseignements d'orientation devant une silhouette cardiaque modifiée voire un épanchement pleural en cas de décompensation, ou de calcification sur les clichés de profil, typique d'ostéosarcome cardiaque [3]. La radiographie standard n'offre cependant que peu d'intérêt dans la stratégie diagnostique et thérapeutique. L'échographie transthoracique (ETT) est un examen de première intention avec une sensibilité de l'ordre de 90%. L'échographie transœsophagienne (ETO) offre une meilleure description préopératoire que l'ETT [2].

La résonance magnétique cardiaque couplée au CT-Scan est l'examen le plus performant

pour la détection des tumeurs cardiaques. Elle présente des avantages certains en permettant la discrimination entre une variante anatomique et une tumeur suspectée à l'ETO. Mieux, au-delà de la très grande capacité de détection de ces tumeurs, les résultats rapportés par Sandra Fussen et al [8] mettent en exergue le pouvoir discriminant de ce type d'imagerie sur la nature histologique bénigne ou maligne de la tumeur, avec une précision de l'ordre de 95%.

Sur le plan anatomo-pathologique, 90% des TCMP sont des sarcomes [9]. La classification utilisée est celle de l'OMS tandis que le score histopronostique est celui de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Les angiosarcomes sont les tumeurs cardiaques malignes les plus fréquentes [10] suivi des sarcomes indifférenciés, du fibrosarcomes puis du léiomyosarcome qui représente moins de 1% des sarcomes cardiaques [11]. Ils sont généralement de haut grade de malignité (grade 3). La fréquence des tumeurs malignes secondaires cardiaques est de l'ordre de 25%. Elles proviennent de tumeurs primitives telles que les poumons, le sein, le pancréas et le mélanome [3].

Les modalités thérapeutiques des sarcomes cardiaques incluent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, les thérapies moléculaires ciblées et la transplantation cardiaque auto ou hétérologue [1].

La chirurgie des formes localisées est le socle du traitement et vise une résection complète assez difficile parfois à obtenir compte tenu de la taille et de l'infiltration tumorale parfois diffuse [11]. Elle reste une arme thérapeutique importante dans les formes symptomatiques. Le risque de récurrence locale reste encore très élevé malgré une résection complète du léiomyosarcome [11], ce qui rend le pronostic péjoratif.

Un cas de survie à 4 ans de léiomyosarcome cardiaque a été rapporté après résection complète, auto transplantation cardiaque et pneumonectomie droite [12]. La radiothérapie peut compléter le geste chirurgical en cas de résection incomplète mais le risque de complication est à mettre en balance avec le bénéfice escompté. Le léiomyosarcome présente une faible sensibilité à la radiothérapie et les complications post-radiothérapeutiques sont la myocardite et la péricardite [11].

La chimiothérapie de première ligne des sarcomes de formes métastatiques fait appel à des protocoles à base d'anthracycline associé ou non à l'ifosfamide ou à la dacarbazine. L'ifosfamide est habituellement peu active sur le léiomyosarcome faisant préférer l'association doxorubicine-dacarbazine qui donne des taux des réponses objectives de 57%. La trabectedine est également une option thérapeutique ayant obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2007 dans cette indication [13].

Les thérapies moléculaires ciblées ont obtenu depuis 2011, une validation de leur utilisation dans les formes métastatiques des sarcomes. Il s'agit des inhibiteurs du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [Pazopanib, Cediranib] et du mTor (Ridaforolimus). Ils améliorent la survie sans progression de 3,3 à 7,7 semaines sans impact sur la survie globale [14].

Compte tenu de leur utilisation récente dans cette indication et de la rareté des léiomyosarcomes cardiaques, on ne dispose pas dans la littérature de données concernant le profil de réponse. Notre patiente a cependant progressé après dix semaines de traitement par pazopanib.

CONCLUSION

Le léiomyosarcome est une tumeur cardiaque maligne très rare. Son pronostic est mauvais et il se présente parfois simultanément avec des métastases. L'échec des protocoles de chimiothérapie souligne la nécessité d'autres types de traitements systémiques tels que la thérapie moléculaire ciblée. La Résection chirurgicale complète (R0) est un facteur pronostique pour la survie prolongée et demeure la pierre angulaire du traitement de ces tumeurs [12].

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **Isambert N, Ray-Coquard I, Italiano A, Rios M, Kerbrat P, Gauthier M.** Primary cardiac sarcomas: A retrospective study of the French Sarcoma Group. *European Journal of Cancer* 2014; **50**: 128–136.
- 2- **Agaimy A, Rösch J, Weyand M, Strecker T.** Primary and metastatic cardiac sarcomas: a 12-year experience at a German heart center. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; **5**: 928-938.
- 3- **Debourdeau P, Gligorov J, Teixeira L, Aletti M, Zammit C.** Malignant cardiac tumors. *Bull Cancer* 2004; **91** (numéro spécial) : S136-46.
- 4- **Hegyí L, Thway K, Fisher C, Sheppard M N.** Primary cardiac sarcomas may develop from resident or bone marrow-derived mesenchymal stem cells: use of immunohistochemistry including CD44 and octamer binding protein 3/4. *Histopathology* 2012; **61**: 966–973.
- 5- **Poole G, Meredith W, Breyer R, Mills S.** Surgical implications in malignant cardiac disease. *Ann Thorac Surg* 1983 ; **36**: 484-91.
- 6- **Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair G M, Catton C, Yau T.** Cardiac Tumors: Diagnosis and Management. *Lancet Oncol* 2005; **6**: 219-28.
- 7- **Kuhn SA, Walter J, Petersen I, Mueller U, Richart R, Kalff R.** Cerebral metastasis of a primary heart sarcoma. *Neurol Neurochir Pol.* 2010; **44**: 188-95.
- 8- **Fussen S, De Boeck B, Zellweger M, Bremerich J, Goetschalckx K, Zuber M, Buser P T.** Cardiovascular magnetic resonance imaging for diagnosis and clinical management of suspected cardiac masses and tumours. *European Heart Journal* 2011; **32**: 1551–60.
- 9- **Burke A.** Primary malignant cardiac tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2008 Feb; **25**: 39-46.
- 10- **Li H, Xu D, Chen Z, Ding W, Hong T, Chen H.** Prognostic Analysis for Survival after resections of localized primary cardiac sarcomas: A single-institution experience. *Ann Thorac Surg.* 2014; **97**: 1379-85.
- 11- **Andersen R, Kristensen B, Gill S.** Cardiac leiomyosarcoma, a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; **6**:1197-1199.
- 12- **Fahn W, Schlemmer M, Issels R, Uberfuhr P, Reichart B.** Leiomyosarcoma of the heart: interdisciplinary therapeutic approach of systemic chemotherapy and subsequent heart transplantation. *Deutsch Med Wochens chir.* 2003; **128**: 2005-08.
- 13- **CHICAGO ASCO 2011:** synthesis of "Soft Tissue Sarcomas" sessions. <http://www.info-sarcomes.org> consultation le 12/03/2014.
- 14- **Demetri GD, Chawla SP, Ray-Coquard I.** Results of an international randomized phase III trial of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus versus placebo to control metastatic sarcomas in patients after benefit from prior chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013; **31**: 2485-92.