

ПРОМЕНЕ НА СРЦУ УЗРОКОВАНЕ МЕДИЈАСТИНАЛНИМ СЕМИНОМ

Бранислава ИВАНОВИЋ¹, Босилка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ¹, Драгана ЈОВАНОВИЋ²,
Димитра КАЛИМАНОВСКА-ОШТРИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Примарни семиноми медијастинома су ретки и могуће фатални тумори. Они могу узроковати компресију или инвазију околних структура, али дати и удаљене метастазе. Приказан је редак случај медијастиналног семинома који је узроковао директну интракавитарну инвазију десне преткоморе и проширио се у леву преткомору. Двадесетдогодишњи младић је хоспитализован због бола на десној страни грудног коша, кашља, диспнеја, фебрилности и отока десне руке. Тегобе су се јавиле месец дана пре хоспитализације. Рендгенографијом груди нађена је велика маса у предњем медијастиному десно. Ехокардиографским прегледом је откривена компресија десне преткоморе туморском масом која је истовремено инфилтрисала њен зид. Такође су нађени полипоидна маса у левој преткомори у близини ушћа десних плућних вена и перикардни излив. Перкутаном биопсијом је утврђено да се ради о семиному. Према досадашњим сазнањима, сличан приказ није објављен у нашој медицинској литератури.

Кључне речи: семином, медијастином.

УВОД

Око 10-15% свих медијастиналних тумора је герминативног порекла [1]. У групи тумора средогруђа они су по учесталости на четвртм месту, после неурогених тумора, тимома и лимфома [1]. Медијастинални тумори герминативних ћелија хистолошки су идентични оним који се налазе у гениталним органима [2]. Половину свих тумора герминативних ћелија локализованих у медијастиному чине примарни семиноми (дисгерминоми, герминоми) [3]. Медијастинални семиноми јављају се углавном код мушкараца старости од 20 до 40 година [3]. Само 5% ових тумора среће се код жена [3].

Срце, због своје централне позиције у медијастиному, веома често бива угрожено медијастиналним туморима. Малигне неоплазме, осим дислокације и хемодинамских поремећаја узрокованих спољном компресијом, могу узроковати *per continuitatem* инвазију срчаних и васкуларних структура. Семиноми, слично осталим малигним неоплазмама медијастинома, најчешће узрокују инвазију перикарда [4]. Због локализације у предње-горњем медијастиному и величине, ови тумори могу довести до компресије и инфилтрације великих крвних судова – вене каве супериор или артерије пулмоналис [5, 6]. У литератури су описани појединачни случајеви миокардне и ендокардне захваћености семинонима тестикуларног порекла са метастазама у медијастиному или без њих [7].

У овом раду биће приказан болесник са медијастиналним семиномом који је инфилтрисао зид десне преткоморе, условио појаву секундарних депозита у левој преткомори и узроковао серохеморични перикардни излив.

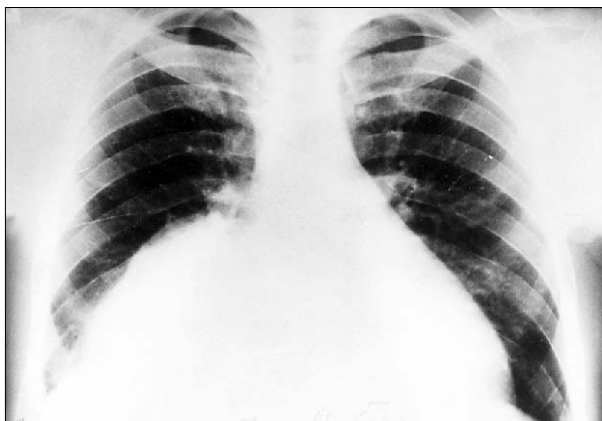
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Пацијент стар 22 године хоспитализован је због болова у десној половини грудног коша, гушења, хемоптизија, замора, повишене температуре и отока десне руке. Тегобе су се јавиле месец дана пре хоспитализације.

Када је имао две године отклоњен му је десни тестис. Није поседовао медицинску документацију, а нису добијени ближи подаци о разлогу те интервенције ни од њега, нити од родитеља.

Објективним прегледом при пријему утврђено је да је пацијент свестан, оријентисан, добро развијене остеоумскулатуре, добро ухрањен, диспноичан, нормалне боје коже и видљивих слузница, високофебрилан (39°C). Нису се палпирале периферне лимфне жлезде. Вене врата биле су неупадљиве. На плућима је постојала потмулост десно базално од трећег међуребарног простора до базе. Над истим простором чуло се ослабљено дисање које је повремено било нечујно. На срцу је уочена правилна срчана радња, са тихим тоновима без шума (*Fr* 100/min; *TA* 120/80 mmHg). Јетра се палпирала за један центиметар испод ребарног лука, али је величина јетре на основу перкуторне тмулости била нормална (вертикални дијаметар на медиоклавикуларној линији износио је 11 cm). Слезина се није палпирала. Прегледом урогениталног система утврђено је да је десни тестис одстрањен, док је леви тестис био нормалан. Постојао је дифузан оток десне руке од рамена до прстију.

Лабораторијским анализама утврђени су: убрзана седиментација (72 први сат), ниже вредности хемоглобина (94 g/l) и хематокрита (0,31), нормалан број леукоцита ($7,3 \times 10^9/l$) и тромбоцита ($379 \times 10^9/l$), нормалне вредности шећера (5,7 mmol/l), урее (5,7 mmol/l), креатинина (94 μmol/l), билирубина (5,3



СЛИКА 1. Рендгенограм груди: велика маса у предњем медијастинуму.
FIGURE 1. Chest X-ray: a large anterior mediastinal mass.



СЛИКА 3. Дводимензијски ехокардиограм: формација слична полипу у левој преткомори у близини ушћа десних плућних вена.
FIGURE 3. Two-dimensional echocardiogram: polyp-like masses in left atrium near the area of the right pulmonary veins.



СЛИКА 2. Дводимензијски ехокардиограм: велика туморска маса у горњем делу предњег медијастинума која је инфилтрисала зид десне преткоморе.
FIGURE 2. Two-dimensional echocardiogram: a large tumor mass in superior part of the anterior mediastinum invading the right atrium wall.



СЛИКА 4. Дводимензијски ехокардиограм: перикардни излив и маса у предњем медијастинуму.
FIGURE 4. Two-dimensional echocardiogram: pericardial effusion and a mass in the anterior mediastinum.

$\mu\text{mol/l}$), укупних протеина (65 g/l), натријума (143 mmol/l), калијума ($4,1 \text{ mmol/l}$) уз повишене вредности трансминаза ($S\text{-AST } 56 \text{ U/l}$, $S\text{-ALT } 50 \text{ U/l}$) и лактат-дехидрогеназе (654 U/l); нивои α фетопротеина и хуманог хориогонадотропина били су у границама нормале.

Рендгенограм груди показао је хомогену, компактну сенку полицикличне латералне контуре која се пружала од десног хилуса према бази уз саму срчану сенку, која је била повећана (Слика 1). При скопији је утврђено да се десна контура срца издваја од описане сенке, која не пулсира.

Због налаза повећане срчане сенке, урађен је преглед ехокардиографом којим је потврђено постојање велике солидне масе, нехомогене грађе, неправилног облика у предње-горњем медијастинуму десно, која је била у непосредном контакту са десном преткомором и чији је зид инфилтрисала (Слика 2). У левој преткомори је уз њен постериорни зид уочена туморска маса величине $1,5 \times 2,5 \text{ cm}$ (Слика 3). Постојао је и перикардни излив (2 cm испред предњег зида десне коморе и $1,5 \text{ cm}$ иза задњег зида леве коморе) (Слика 4). Нису нађена одступања од нормале

у величини срчаних шупљина, конфигурацији и покретљивости кусписа.

Учињена је перикардна пункција којом је евакуисано 800 ml серохеморагичног садржаја. Цитолошким прегледом пунктата није расветљена природа излива.

У ЕКГ-у је регистрован синусни ритам без промена у ST сегменту и T таласу.

Ултразвучним прегледом абдомена нађена је јетра у нижем положају (потиснута тумором локализованим супрадијафрагмално), нормалне величине, и слезина нормалног дијаметра. Остали паренхимски органи били су непромењене грађе и величине.

Ради утврђивања природе медијастиналне масе, урађена је прекутана аспирациона биопсија. Патолошко-анализом утврђено је да је у питању семином.

Током испитивања појавила се слабост десне половине тела. Објективним прегледом је нађена централна пареза нервус фаџијалиса и деснострани хемипареза.

Ради допунског испитивања и започињања хемотерапије, предложено је превођење у Институт за онкологију. Пацијент је то одбио.

ДИСКУСИЈА

Тумори герминативних ћелија локализовани у средогруђу могу бити примарни или секундарни. Далеко чешће се срећу примарни тумори [1]. Њихова хистогенеза није сасвим јасна. Због могућег развоја у тимусу, претпоставља се да потичу од герминативних ћелија које током ембриогенезе мигрирају у тимус, где се задржавају, или у другој фази из њега прелазе у средогруђе [3, 8]. Метастазе тестикуларних тумора герминативних ћелија у медијастинуму су ретке [3]. Тестикуларни тумори герминативних ћелија најчешће метастазирају у ретроперитонеалне лимфне чворове [9]. Метастазе ових тумора могу се наћи у плућима, јетри и мозгу [9]. Приказани су појединачни, ретки случајеви интракардијалних туморских депозита [7, 10].

Код око 2% пацијената са туморима герминативних ћелија, независно од локализације примарног тумора, налази се позитивна породична историја. За пацијенте са позитивном породичном историјом, посебно оне са билатералним тумором тестиса, карактеристично је постојање мутације хромозома Xq27 [11]. Недовољно се зна о гену или генима који узрокују појаву тумора герминативних ћелија [11]. Изохромозом кратког крака 12. хромозома (12p) сматра се специфичним генетским маркером тумора герминативних ћелија зато што се налази код око 80% оболелих [12].

У предиспонирајуће чиниоце у развоју тестикуларних и медијастиналних тумора герминативних ћелија убрајају се Клинефертеров синдром и крипторхизам [13]. Корекција крипторхизма смањује ризик од појаве тумора герминативних ћелија [13].

Постоји више подела тумора герминативних ћелија. Ниједна није апсолутно задовољавајућа када су у питању екстрагонадни облици зато што је мали број њих састављен од једног типа ћелија. Већина је мешавина више врста герминативних ћелија. Шире је прихваћена клиничка класификација на семиноме и несеминоске туморе у којима може бити семиноских ћелија. Ова класификација издваја туморе на основу њиховог биолошког понашања, одговора на терапију и прогнозе. Чисти семиноми су мање малигни, радиосензитивнији и имају бољу прогнозу од мешовитих несеминоских тумора [1, 3].

Код приказаног болесника нађен је масиван семином предње-горњег медијастинума. Анамнестички податак о орхитомии која је урађена двадесет година пре појаве медијастиналног семинома наметнуо је питање да ли се ради о рецидиву болести са метастатским ширењем у средогруђе или примарном медијастиналном семиному? Због одсуства било каквог податка о разлогу операције у раном детињству, није се могло одговорити на ово питање.

Са сличним проблемом сусрели су се Браун (*Brown*) и сарадници [14]. Они су приказали болесника код кога је откривен семином медијастинума дванаест година након орхитомиије због малигног тумора непознате хистологије. Ни примењено иму-

нохистохемијско испитивање није дало одговор на питање о пореклу тумора средогруђа.

Семиноми медијастиналне локализације, слично другим лезијама медијастинума, узрокују симптоме због „повреде“ структура предњег средогруђа [3]. Бол у грудима је најчешћи симптом, али могу постојати кашаљ, диспнеја и опструкција горње шупље вене. Око 20% болесника нема тегобе.

Код приказаног болесника од симптома је доминирао грудни бол као последица компресије околних структура огромним тумором. Може се претпоставити да је диспнеја била последица компресије, а хемоптизије знак инвазије дисајних путева. Упорна вишедневна фебрилност може се објаснити огњистима некрозе у великој туморској маси. Дифузни оток десне руке је највероватније био узрокован притиском тумора на неки од венских (десну вену супклавију) или лимфних судова цервико-медијастиналног региона. Велика туморска маса је потискивала дијафрагму и јетру наниже, тако да се палпирала за један центиметар испод ребарног лука упркос својој нормалној величини.

Нивои туморских маркера – α фетопротеина и хуманог хориогонадотропина – код приказаног болесника били су у границама нормале. Нормалан ниво α фетопротеина је очекиван зато што повећање концентрације овог маркера није карактеристично за семиноме [13]. Оно се виђа само код несеминоских тумора герминативних ћелија [13]. Повећање нивоа хуманог хориогонадотропина налази се код свега 10-25% пацијената са семинома [9, 13]. Зато одређивање концентрације ових туморских маркера није од пресудног значаја у дијагнози семинома. Трећи серумски маркер – лактат-дехидрогеназа – ниско је специфичан и са малим прогностичким значајем, али бива повишен код 80% болесника са семинома [13]. Ниво овог серумског маркера био је повишен код приказаног болесника.

Иницијална метода у дијагностици свих медијастиналних процеса, па и семинома средогруђа је рендгенографија груди. Овом методом је код пацијента откривена велика маса десно паракардијално, која се пружала од хилуса до базе.

Компјутеризована томографија се сматра сувереном методом у дијагнози свих медијастиналних тумора, па и оних герминативног порекла. Овом методом могу се поуздано одредити локализација, величина, грађа тумора и однос са околним органима и структурама [15].

Позната техничка ограничења у нашој скорој прошлости онемогућила су да се код приказаног болесника уради овај преглед. То представља отежавајућу околност у расветљавању порекла појединих симптома (хемоптизије, отока десне руке). Истовремено, искључена је могућност прецизног утврђивања односа тумора и срца. А управо разлог за приказивање овог болесника био је налаз промена на срцу узрокованих медијастиналним тумором.

За разлику од тестикуларних тумора герминативних ћелија, који промене на срцу узрокују хематоген-

ном дисеминацијом, они медијастиналне локализације, скоро по правилу, условљавају директним ширењем. Поменуто је да су најчешће промене на перикарду, које се манифестују перикардним изливом различитог обима и задебљањем листова перикарда. Хајаши (*Hayashi*) и сарадници [16] су приказали ре-дак случај пенетрације медијастиналног тумора герминативних ћелија у интраперикардни простор.

Ехокардиографским прегледом је код приказаног болесника нађен перикардни излив. Перикардном пункцијом је утврђено да се ради о серохеморагичном изливу. Поред излива, трансторакалним ехокардиографским прегледом, коришћењем бројних пресека, откривена је велика туморска маса нехомогене грађе која је инфилтрисала горњи зид десне преткоморе, медиопостериорно од ушћа горње шупље вене. Претпостављено је да се ради о инфилтрацији, и то на основу одсуства пукотинског раздвајања масе и зида десне преткоморе током срчаног циклуса и нерегуларности у грађи зида десне преткоморе (калдрмаст изглед зида са већим неравнинама, чија су ехогена својства одговарала туморској маси). У парастерналном попречном пресеку, у коме је добро визуелизиран однос тумора и десне преткоморе, откривена је туморска маса у левој преткомори. Није било могуће прецизно одредити њену локализацију. Пажљивим претраживањем утврђено је да маса није у вези са горњим зидом, али није било могуће сагледати њено полазиште. На основу података о пореклу туморских импланта у левој преткомори код оболелих од карцинома плућа и медијастиналних мезенхималних тумора, претпоставило се да је до његове појаве дошло туморском инфилтрацијом десних плућних вена [17].

Ехокардиографија је специфична и високосензитивна метода у дијагностици, како примарних, тако и секундарних тумора срца. С обзиром на то, налаз инфилтрације зида десне преткоморе и туморског импланта у левој преткомори, као и перикардног излива не доводи се у сумњу.

Са развојем хируршке технике и нужном применом радикалне интервенције наметнула се и потреба прецизног преоперативног утврђивања захваћености плућних вена и леве преткоморе. Компјутеризованом томографијом и магнетном резонанцијом у овој се компликацији открива дефект у пуњењу плућних вена густине меког ткива, који је у континуитету са туморском масом. У дијагностици ових промена веома важно место заузела је трансезофагусна ехокардиографија. Њоме је, поред прецизног одређивања локализације масе и величине, могуће утврдити да ли су обе или само једна од десних плућних вена захваћене [17]. Поред тога, налаз облитерације горње десне плућне вене индиректно са великом сигурношћу указује на интраперикардно ширење масе. Насупрот томе, изолована захваћеност доње десне плућне вене не указује са сигурношћу на захваћеност перикарда. Код нашег болесника тешко опште стање искључило је могућност да се тај преглед обави.

Питман (*Pitman*) и сарадници [18] су приказали могућност дијагностике ширења карцинома плућа плућним венама до леве преткоморе применом позитрон-емисионе томографије.

Поменуто је да се код пацијента током испитивања јавила хемиопареа десне стране тела. Претпостављено је да се ради о метастатским променама у мозгу. Истовремено, без допунског испитивања није било могуће искључити ни емболијске компликације због присуства туморске масе у левој преткомори.

Дефинитивна дијагноза медијастиналних процеса добија се патохистолошким прегледом узорка добијеног перкутаном аспирационом биопсијом, односно видеоасистираним торакоскопијом или торактомијом. Код нашег болесника је након перкутане аспирационе биопсије утврђено да се ради о семиному.

ЗАКЉУЧАК

Ставови о лечењу екстрагонадних семинома последњих деценија су се променили. Првобитни став – да предност има хируршко отклањање тумора и радиотерапија – претрпео је корекције. Доказано је да се код немалог броја болесника јављају рецидиви болести са удаљеним метастазама, те се данас апсолутна предност даје хемиотерапији [9]. Она је терапија избора екстрагонадних семинома. Њеном применом значајно се продужава живот пацијената са медијастиналним семиномима у односу на примењену радиотерапију. Резултати испитивања која су спроведена у једанаест онколошких центара указали су на то да захваљујући лечењу цисплатином око 90% оболелих преживљава више од пет година [19].

У литератури је описан случај спонтане регресије медијастиналног семинома [20]. Могући механизми спонтане регресије тумора могу се само наслутити. У њих се убрајају модификација имунолошких чинилаца, придружена бактеријска и вирусна инфекција, хормонални фактори и елиминација карциногена. Као могући предуслов спонтане регресије наводи се ексцесна некроза, која има улогу у контроли раста тумора.

С обзиром на то да је приказани пацијент одбио наставак лечења, остала је само нада да је код њега дошло до спонтане регресије тумора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wakely PE Jr. Cytopathology-histopathology of the mediastinum: epithelial, lymphoproliferative, and germ cell neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2002 Feb;6(1):30-43.
2. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Pont J, Kanz L, Einhorn L, Bokemeyer C. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors *Annals of Oncology* 2002;13:1017-1028.
3. Rosenberg JC. Neoplasms of the mediastinum in De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer. Principales and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincot 1985; 599-620.

4. Edoute Y, Ben-Arie Y. Primary malignant mediastinal germ cell tumor causing pericardial effusion. *Harefuah* 1996 Aug; 131(3-4): 88-9, 143 (abstr).
5. Fang FM, Ko SF, Hwang CH, Wang CJ. Healing of superior vena cava defect in mediastinal seminoma with invasion. *Ann Thorac Surg* 2000;70:667-669.
6. Saraiva LR, Brindeiro Filho DB, Saraiva TB, Arruda MB, Lira V. Cardiac extension of primary mediastinal seminoma compressing the right ventricular outflow tract. *Arq Bras Cardiol* 2001 Feb;76(2): 149-54.
7. Stein M, Reisner S, Lachter J, Haim N. Intracardiac mass as the initial manifestation of metastatic germ cell tumor. *Int J Cardiol* 1994 Jul;45(3):230-2.
8. Kitami A, Suzuki T, Susuki S, Hori G. Primary seminoma in the middle mediastinum: case report in a 69-year-old male. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 142-4.
9. Dearnaley DP, Huddart RA, Horwich A. Managing testicular cancer *BMJ* 2001; 322:1583-1588.
10. Vohra A, Saiz E, Davila E, Burkle J. Metastatic germ cell tumor to the heart presenting with syncope. *Clin Cardiol* 1999 Jun; 22(6):429-33.
11. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Calaminus G, Gobel U, Harms D, Lauer S, Olson T, Perlman EJ. Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. *Genes Chromosomes Cancer* 2002 May; 34(1): 115-25.
12. Horovich A, Huddart R, Demaley D. Markers and management of germ-cell tumor of the testis. *The Lancet* 1998;vol352 Nov 7: 1533-1538.
13. Bosl DJ, Motzer RJ. Testicular Germ-Cell Cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-54.
14. Brown RS, Hayne D, Burcombe RJ, Harbin LJ, Coulter CA. Massive mediastinal seminoma post-orchidectomy – late relapse with skip-metastases or new primary? *Scand J Urol Nephrol* 2001 Oct; 35(5):422-4.
15. Drevelegas A, Palladas P, Scordalaki A. Mediastinal germ cell tumors: a radiologic-pathologic review. *Eur Radiol* 2001;11(10): 1925-32.
16. Hayashi Y, Ishibashi M, Sakamoto K, Kameda Y. A case of mediastinal seminoma which penetrated pericardium and invaded left upper lobe. *Kyobu Geka* 1992 Dec ;45(13):1215-8.
17. Pitman AG, Solomon B, Padmanabhan R, McKenzie AF, Hicks RJ. Intravenous extension of lung carcinoma to the left atrium: demonstration by positron emission tomography with CT correlation. *Br J Radiol* 2000 Feb;73(866):206-8.
18. Watanabe N, Kubo K. Images in cardiology: Intra-left atrial invasive mass extended via the pulmonary vein. *Heart* 2001 Mar;85(3): 271.
19. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Pont J, Schmoll HJ, KanzL, Einhorn L. Extragonadal seminoma. An international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer* 2001; Volume 91, (7), 1394-1401.
20. Hachiya T, Koizumi T, Hayasaka M, Kubo K, Sekiguchi M, Hanyuuda M, Honda T Spontaneous Regression of Primary Mediastinal Germ Cell Tumor. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 1998 June; 7:281-283.

CARDIAC CHANGES IN MEDIASTINAL SEMINOMA – A CASE REPORT

Branislava IVANOVIĆ¹, Bosiljka VUJISIĆ-TEŠIĆ¹, Dragana JOVANOVIĆ², Dimitra KALIMANOVSKA-OŠTRIĆ¹

1. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
2. Institute of Pulmonary Diseases and TBC, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Primary pure cell seminoma of the mediastinum is a rare and potentially fatal lesion. Encroachment or invasion of adjacent structures is common, as are distant metastases. We present an unusual case of mediastinal seminoma with directly intracavitary invasion into the right atrium and extension to the left atrium.

A 22-year-old male with right side chest pain, progressive cough, dispnea, fever and right arm swelling lasting about a month is presented. Chest radiography on admission revealed a large mass in the anterior mediastinum. A cardiac ultrasonographic examination showed right atrial compression by the mass, with invasion of the right atrium wall. We also found polyp-like (about 2.5 cm in diameter)

masses in left atrium near the area of the right pulmonary veins and a circumferential pericardial effusion. Percutaneous needle biopsy revealed mediastinal seminoma. To our knowledge, no similar case has been previously reported.

Key words: seminoma, mediastinum.

Branislava IVANOVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 361 77 77 / lokal 3260