

CAPÍTULO 20

TUMORES CARDÍACOS PRIMÁRIOS: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICA

Anderson Augusto Mesquita de Oliveira;
Flaviana Esther Coimbra Silva;
Gledyson Wesley Freire Lima;
José Mário Gomes Furtado;
José Rogerio Santos Rodrigues;
Maria Clarice Akil Gonçalves;
Monaline de Lima Medeiros;
Valléria Pires Soares Felga;
Volney Ribeiro dos Santos.

RESUMO

Os tumores cardíacos primários são neoplasias raras que se originam no próprio tecido cardíaco, diferenciando-se dos tumores metastáticos que se espalham para o coração a partir de outros órgãos. Embora sua incidência seja baixa em comparação com outras formas de câncer, a compreensão dessas condições é essencial, devido aos desafios diagnósticos e terapêuticos que apresentam. Esses tumores podem ser benignos ou malignos, e sua apresentação clínica varia amplamente, desde assintomática até sintomas relacionados à obstrução de fluxo sanguíneo, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca e fenômenos embólicos. A natureza heterogênea dessas neoplasias complica o diagnóstico, muitas vezes exigindo uma combinação de exames de imagem, como ecocardiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética cardíaca, além de biópsia quando possível. A classificação histológica dos tumores cardíacos primários abrange uma variedade de tipos, incluindo mixomas, lipomas, fibromas, rabiomiomas, entre outros, cada um com características distintas de origem celular e comportamento biológico. A abordagem terapêutica depende do tipo de tumor, sua localização, seu tamanho e sua extensão, assim como do estado clínico do paciente. Em muitos casos, a remoção cirúrgica é considerada o tratamento padrão, mas outras modalidades, como radioterapia, quimioterapia e terapias alvo, podem ser empregadas em casos selecionados. A pesquisa contínua visa aprimorar a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento desses tumores, além da identificação de biomarcadores prognósticos e terapêuticos. A colaboração multidisciplinar entre cardiologistas, oncologistas, cirurgiões

cardiovasculares e patologistas também é essencial para garantir abordagens de diagnóstico e tratamento individualizadas e abrangentes.

Palavras-chave: Neoplasias cardíacas. Tumores cardíacos. Mixoma cardíaco. Lipoma cardíaco. Sarcoma cardíaco

1. CARACTERÍSTICAS E PREVALÊNCIA

Em meados da década de 1950, os tumores cardíacos primários geralmente eram relatados em autópsias. Com o desenvolvimento da ecocardiografia, a imagem e o diagnóstico de tumores, como o mixoma, se tornaram possíveis. Os avanços na circulação extracorpórea, a ressecção e a cura passaram a ser uma realidade. Desenvolvimentos adicionais em imagens – principalmente a ecocardiografia, a ecocardiografia tridimensional, a tomografia computadorizada com múltiplos detectores (TCMD) e a ressonância magnética cardíaca (RMC) –, facilitaram o diagnóstico ante mortem de tumores cardíacos¹.

Os tumores cardíacos primários são raros, sendo sua prevalência relatada entre 0,0017% a 0,028%. Quase um quarto de todos os tumores primários do coração e do pericárdio são malignos. Exceto o mesotelioma ou malignidade primária do pericárdio, a malignidade primária do coração consiste em vários sarcomas e linfomas^{2,3}. O envolvimento metastático do coração não é incomum na prática cardiológica hospitalar. Geralmente, 10% das malignidades não cardíacas metastatizam o coração e, dessas, somente 10% desenvolvem sinais/sintomas de disfunção cardíaca (não niatrogênica). Assim, apenas 1% do total de malignidades apresenta envolvimento cardíaco clinicamente sintomático. Isso é observado principalmente em pacientes com câncer de pulmão, mama, linfoma e leucemia. O melanoma maligno e os tumores malignos de células germinativas se espalham- mais frequentemente para o coração⁴.

Geralmente, a disseminação resulta de vias hematogênicas, invasão direta do tumor ou crescimento do tumor pela veia cava até o átrio direito. Os pacientes são em sua maioria sintomáticos, embora raramente a metástase cardíaca possa ser o sintoma mais precoce. Um alto índice de suspeita é garantido quando se trata de um paciente com câncer. As metástases cardíacas ou pericárdicas devem ser consideradas sempre que esses pacientes desenvolvam quaisquer novos sintomas ou sinais cardiovasculares. Novos sinais e sintomas também podem apontar para o local do envolvimento cardíaco. A manifestação é predominantemente derrame pericárdico (90% dos casos) com/sem tamponamento cardíaco. O prognóstico é ruim quando os sintomas cardíacos se desenvolvem⁴.

2. SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS

A maioria dos tumores cardíacos benignos primários produz os seguintes sintomas⁴:

- Por obstrução;

- Quando localizado próximo ou afetando o sistema de condução, produzindo distúrbios de condução ou arritmia;
- Embolização – oi geralmente sistêmica;
- Infiltração miocárdica ou pericárdica;
- Invasão de estruturas adjacentes, como pulmão/mediastino; ou
- Os sintomas podem ser constitucionais ou sistêmicos.

Pacientes com tumores cardíacos benignos podem apresentar sintomas cardíacos isolados ou vários ao mesmo tempo, incluindo falta de ar, dores torácicas atípicas, às vezes com síncope, e embolização ou sintomas constitucionais. Assim, não existem sinais ou sintomas específicos. Os sintomas dependem da localização, tamanho e potencial de embolização do tumor, e não de suas características histopatológicas. Os mixomas geralmente apresentam características obstrutivas, com/sem sintomas constitucionais, enquanto os fibroelastomas papilares são representados por embolização sistêmica. Em pacientes com tumores cardíacos malignos primários, as características clínicas dependem da localização, tamanho, invasividade, friabilidade e taxa de crescimento⁴.

A maioria dos tumores são sarcomas. Os sarcomas primários que surgem no coração, muitas vezes, são rapidamente progressivos e produzem morte precoce com infiltração do miocárdio, obstrução da circulação ou metástases à distância para pulmões, linfonodos e fígado. Quando viável, o tratamento é cirúrgico, embora a maioria desses tumores recorra de forma rápida, limitando a sobrevivência a um ano. A sobrevivência a longo prazo, no entanto, é relatada para a ressecção completa, particularmente com sarcomas de baixo grau^{5,6}.

Os linfomas cardíacos primários se apresentam com tamponamento cardíaco, fibrilação atrial, características de insuficiência cardíaca direita e síndrome da veia cava superior. O prognóstico é melhor que o dos sarcomas, pois 40% dos pacientes apresentam resposta completa à terapia sistêmica. Por isso, quando um tumor cardíaco (benigno ou maligno) é identificado, um diagnóstico diferencial completo deve ser considerado. Embora o prognóstico geral seja ruim, o diagnóstico precoce, particularmente de sarcoma removível de baixo grau e linfomas cardíacos, pode melhorar o prognóstico. Um alto índice de suspeição aliado a um estudo ecocardiográfico detalhado, seguido de TCMD e/ou RMC, são os principais pilares da investigação diagnóstica⁷.

Ocasionalmente, achados incidentais na radiografia ou ecocardiografia de tórax, ou na TCMD ou na RMC, podem gerar falso alarme. Muitas condições podem parecer tumores cardíacos, mas não são, como vegetações, cistos pericárdicos, trombos, depósitos sarcoides, abscessos miocárdicos e, às vezes, hipertrofia lipomatosa do septo interatrial. Outras condições raras, chamadas pseudoneoplasias, também devem ser consideradas, incluindo tumor miofibroblástico inflamatório, hamartoma de miócitos cardíacos maduros, tumor amorfo calcificado e excrescências cardíacas incidentais mesoteliais/monocíticas. Diferentemente da hipertrofia lipomatosa, esses tumores requerem ressecção para distingui-los das

neoplasias ou para prevenir embolização ou obstrução do fluxo sanguíneo. Embora um raro cisto sanguíneo intracardíaco também se apresente dessa forma⁸.

3. NEOPLASIAS CARDÍACAS PRIMÁRIAS BENIGNAS

3.1 MIXOMA

Os mixomas cardíacos são neoplasias benignas caracterizadas por células estreladas, ovoides ou fusiformes (células de mixoma) incorporadas em um estroma mixoide vascular. Os mixomas cardíacos são um dos tipos mais comuns de neoplasias cardíacas primárias, embora outros tumores com patogênese desconhecida, como, por exemplo, fibroelastoma papilar, ocorram com mais frequência⁹. Os mixomas cardíacos podem se manifestar em qualquer idade, mas ocorrem mais frequentemente entre 40 a 60 anos de idade. Existe uma leve predominância feminina (1,5:1) entre indivíduos com mais de 65 anos^{10,11}. A maioria dos casos de mixomas cardíacos é isolada e não sindrômica. Cerca de 3 a 10% dos mixomas cardíacos se desenvolve no contexto do complexo de Carney, uma doença autossômica dominante, caracterizada por endocrinopatia – síndrome de Cushing ou acromegalia – e pigmentação irregular da pele, especialmente na borda vermelha dos lábios¹¹.

O diagnóstico da síndrome depende do reconhecimento de uma combinação de critérios principais e complementares. O complexo de Carney é resultado de mutações inativadoras em genes que codificam a subunidade reguladora da proteína quinase tipo 1 α dependente de cAMP (PRKAR1A), presentes na maioria dos acometidos. Os mixomas sindrômicos associados são atípicos e encontrados em vários locais, afetando indivíduos mais jovens e apresentando alto risco de recorrência¹².

3.1.2 Apresentação clínica

Embora os mixomas sejam histologicamente benignos, os pacientes afetados podem ter uma apresentação clínica que varia de assintomática a muito sintomática, como perda de peso, febre, mal-estar, síndrome de Raynaud, insuficiência cardíaca, embolia sistêmica, arritmias, dor torácica atípica, dispneia ou síncope. A apresentação dos sintomas tende a ser baseada na localização e nas características do tumor, como, por exemplo, tumores viliformes – grandes mixomas cardíacos com numerosas microvilas – mais propensos a causar embolia do que outros tipos de tumores, além da produção de citocinas, principalmente IL-6^{10,13,14}.

A apresentação de sintomas relacionados à embolia ocorre em cerca de 12 a 30% dos pacientes com mixomas. Os tumores sindrômicos também podem ter sinais dermatológicos e/ou endócrinos associados. O exame físico pode revelar um som diastólico precoce (tumor plop) para mixomas atriais com prolapso valvular. Os mixomas são identificados na ecocardiografia e posteriormente confirmados pela histologia¹⁵⁻¹⁷.

3.1.2 Exames de imagem

Considerando que a ecocardiografia é geralmente o primeiro exame solicitado para pacientes com sintomas cardíacos, pode ocasionalmente revelar a presença de um tumor durante a avaliação para outras indicações. A ecocardiografia também é o principal método de avaliação para vigilância após excisão tumoral ou em pacientes com complexo de Carney. A ecocardiografia transtorácica (ETT) e a ecocardiografia transesofágica (ETE) podem ser usadas em conjunto para avaliar o tamanho, forma, morfologia e efeitos hemodinâmicos do mixoma¹⁸. A ETE é usada para planejar e orientar a excisão cirúrgica. Dois tipos morfológicos de mixoma cardíaco com características ecocardiográficas distintas foram descritos: com projeções digitiformes (viliformes) e com superfície lisa¹⁸⁻¹⁹.

Normalmente, os mixomas cardíacos são fixados por uma haste ao septo atrial na fossa oval. A amplitude de seu movimento depende do comprimento da haste, do tamanho do tumor e da morfologia. Os mixomas cardíacos aumentarão com o uso de contraste ecocardiográfico²⁰⁻²³. O diagnóstico diferencial por imagem inclui outros tipos de tumores, como fibroelastomas papilares, cistos sanguíneos, sarcomas, fibromas, rabdomiomas, trombos e metástases. Uma abordagem de imagem multimodal ajuda a orientar a avaliação e o tratamento. A TC com contraste pode ser usada no pré-operatório para analisar as artérias coronárias e a massa tumoral. Na TC, o mixoma aparece como uma massa intracavitária, ovoides, bem definida, com contornos lobulados. Considerando que o sangue não pacificado é menor do que o tumor, o contraste ajuda a delinear a massa como uma lesão de baixa atenuação rodeada por sangue intracardíaco realçado²⁴.

A heterogeneidade radiológica é comum, devido à possível presença de hemorragia, necrose, alterações císticas, fibrose ou calcificação. Na RM, os mixomas são isointensos nas imagens ponderadas em T1, com aumento da intensidade do sinal nas imagens ponderadas em T2, secundário ao alto conteúdo de água extracelular que está associado a essas lesões. Regiões de hemorragia aguda aparecem hipointensas nas imagens ponderadas em T1 e T2 e, à medida que a hemoglobina no sangue se torna ainda mais oxidada, essas áreas se podem tornar hiperintensas²⁵. A imagem de precessão livre no estado estacionário pode revelar a fixação em forma de haste e a natureza móvel dessas massas, assim como o prolapso através das válvulas. A imagem tardia pós-contraste mostra um padrão de realce heterogêneo, com muitos mixomas apresentando uma camada de trombo superficial com baixa intensidade de sinal^{25,26}.

3.1.3 Características macroscópicas e histologia

Os mixomas cardíacos são tumores mucoides do endocárdio que se projetam para dentro da câmara de origem, com até 90% se desenvolvendo no septo do átrio esquerdo. Eles variam em tamanho de alguns milímetros a mais de 15 cm e podem ser de base larga (sésseis) ou surgir de um caule.

Além disso, os mixomas cardíacos podem ter superfície lisa ou esturtureira mais viliforme, muitas vezes, associada a fenômenos tromboembólicos. Histologicamente, os tumores são representados por células de mixoma em um estroma mixoide, geralmente com características degenerativas, como calcificação e hemorragia²⁷.

Tumores com estroma mixoide abundante também estão relacionados à embolização tumoral, em que o tumor se rompe e causa um bloqueio. Ocasionalmente, elementos heterotópicos como ossos, glândulas e células gigantes podem estar presentes e serem confundidos com um processo metastático²⁸. A avaliação imuno-histoquímica de PRKAR1A é uma ferramenta potencial de triagem para avaliar se mixomas se desenvolvem no contexto do complexo de Carney, sendo particularmente útil, considerando-se que a triagem genética é cara e não está amplamente disponível, e nem todos os pacientes com mixomas apresentam outras características do complexo de Carney no momento do diagnóstico¹⁹.

3.1.4 Tratamento

O tratamento padrão para o mixoma cardíaco é a remoção cirúrgica. A decisão cirúrgica se baseia na alta suspeita clínica da presença do tumor nos exames de imagem pré-operatórios, sendo diagnóstico confirmado com avaliação histopatológica. A excisão imediata por cirurgiões experientes e a remoção completa de toda a base do tumor devem resultar em resultados satisfatórios precoces e a longo prazo²⁹. Pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de mixomas intracardíacos devem ser acompanhados com ETT 1 ano após a cirurgia e, posteriormente, a cada 5 anos. Para pacientes com complexo de Carney, recomenda-se vigilância anual do ETT¹⁸.

3.2 RABDOMIOMA

Rabdomiomas cardíacos são proliferações hamartomatosas compostas por cardiomiócitos aumentados e vacuolizados que respondem por mais de 90% dos tumores cardíacos descobertos no pré-natal e afetam principalmente bebês e crianças³⁰. Cerca de 80% dos rabdomiomas cardíacos são encontrados em associação com a esclerose tuberosa, uma condição autossômica dominante causada por mutações em TSC1 ou TSC2, genes que codificam proteínas na via do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR)³¹.

3.2.1 Apresentação clínica

Pacientes com esclerose tuberosa devem ser submetidos a vigilância para rabdomiomas, considerando-se que 34% serão diagnosticados com esse tipo de tumor cardíaco. Desse total, 80% apresentam mais de uma massa³¹⁻³³. A esclerose tuberosa é caracterizada pela tríade diagnóstica de convulsões, retardo mental e angiofibromas faciais. Os rabdomiomas surgem mais comumente nos ventrículos, mas foram relatados em todas as quatro câmaras cardíacas. Portanto, a apresentação clínica dos pacientes afetados

é altamente variável, desde assintomáticos até insuficiência cardíaca por obstrução e/ou arritmia²⁷.

3.2.2 Exames de imagem

Na ecocardiografia, os rabdomiomas aparecem como uma massa ventricular ecogênica brilhante, projetando-se para dentro da câmara ou completamente incrustada na parede. Rabdomiomas cardíacos fetais e neonatais também são frequentemente detectados pela ecocardiografia³⁴. Além disso, imagens transversais com TC e RM podem ser úteis na avaliação do tumor. Na TC cardíaca com contraste, essas lesões aparecem como áreas miocárdicas hipodensas²⁴. Mas, como essas lesões são observadas principalmente na população pediátrica, a TC é menos empregada para limitar a exposição à radiação. Na RMC, essas lesões aparecem isointensas ao normal nas imagens ponderadas em T1, mas hiperintensas nas imagens ponderadas em T2, em contraste com os fibromas que são hipointensos nas imagens ponderadas em T2. Essas lesões normalmente demonstram nenhum ou mínimo realce tardio pós-contraste com gadolínio^{35,36}.

3.2.3 Características macroscópicas e histologia

Os rabdomiomas cardíacos ocorrem como lesões múltiplas localizadas no ventrículo esquerdo – na parede livre ou septo. Essas lesões bem circunscritas se apresentam como nódulos firmes e castanhos, que podem ser microscópicos ou ter até 9 cm de tamanho. Nódulos solitários são mais comuns fora do quadro de esclerose tuberosa. Os rabdomiomas cardíacos têm uma composição histológica distinta, consistindo de grandes miócitos poligonais com clareamento sarcoplasmático proeminente. Os núcleos localizados centralmente podem apresentar invaginações sarcoplasmáticas radiais, que se estendem do núcleo até a membrana sarcoplasmática, levando a uma formação semelhante a uma aranha³⁷.

3.2.4 Tratamento

Considerando-se que os rabdomiomas em crianças tendem a regredir espontaneamente com a idade, o tratamento depende dos sintomas. A ressecção cirúrgica pode ser considerada para casos graves³⁸. Relatos de casos também descreveram o tratamento bem sucedido de rabdomiomas com everolimus, o inibidor do complexo mTOR, que foi associado a uma rápida regressão tumoral, conforme observado em ecocardiografia^{39,40}.

3.3 FIBROMA

Os fibromas cardíacos são proliferações benignas – possivelmente hamartomatosas – que consistem em fibroblastos brandos e estroma variavelmente colagenizado. Assim como os rabdomiomas, essas lesões ocorrem mais em crianças e, em alguns casos, podem ter origem congênita. Os fibromas cardíacos estão associados à síndrome de Gorlin – também conhecida como síndrome do carcinoma basocelular nevoide –, uma doença

autossômica dominante causada por mutações no gene PTCH1, que é caracterizada por câncer de pele, tumores cerebrais incomuns, anormalidades esqueléticas – como costelas bífidas – e macrocefalia⁴¹.

3.3.1 Apresentação clínica

Assim como os rabdomiomas, os fibromas cardíacos podem ser detectados nos ventrículos – predominantemente no ventrículo esquerdo – de fetos, crianças e raramente adultos. Mas, ao contrário dos rabdomiomas, eles geralmente surgem como tumores únicos que não regridem. Os sintomas cardíacos do crescimento do fibroma incluem arritmias, obstrução vascular e insuficiência cardíaca⁴¹.

3.3.2 Exames de imagem

Na ecocardiografia, os fibromas cardíacos são homogêneos, mais brilhantes do que o miocárdio circundante, e podem incorporar manchas hiperintensas sugestivas de cálcio. Fibromas grandes podem ser difíceis de diferenciar do miocárdio e os pacientes podem ser diagnosticados com cardiomiopatia hipertrófica. Na TC, os fibromas aparecem como massas solitárias, intramurais e homogêneas, com atenuação de tecidos moles, que podem ser bem demarcadas ou infiltrativas, ao lado de áreas de calcificação. Eles estão comumente localizados no septo ventricular²⁴.

Na ressonância magnética cardíaca, essas lesões são isointensas em comparação ao miocárdio normal nas imagens ponderadas em T1 e são hipointensas nas imagens ponderadas em T2^{42,43}. Assim como na TC cardíaca, essas massas são tipicamente homogêneas na RM, a não ser que tenha calcificação, que pode aparecer como áreas hipointensas. O realce na imagem de perfusão não é observado na imagem com contraste à base de gadolínio, devido à pauci-vascularidade, mas na imagem tardia, o hiperrealce intenso está frequentemente presente²⁵. É provável que esse fenômeno seja atribuído à natureza colágena dessas lesões, que permite uma concentração maior de gadolínio nos fibromas após a administração de contraste^{44,45}.

3.3.3 Características macroscópicas e histologia

Os fibromas cardíacos tendem a parecer bem circunscritos e se manifestam como nódulos castanhos com aparência espiralada, não muito diferente do tecido cicatricial²⁷. São comumente encontrados nos ventrículos, tanto no septo quanto nas paredes livres. A calcificação dos fibromas é mais observada em idosos –possivelmente devido à cronicidade lesional –, o que ajuda a diferenciá-los dos rabdomiomas cardíacos. Os fibromas cardíacos em idosos também contêm mais colágeno, enquanto em pacientes mais jovens tendem a ser mais celulares. Apesar da aparência macroscópica bem circunscrita, eles tendem a se estender para o miocárdio adjacente. Esse achado não parece estar associado à recorrência⁴⁶.

3.3.4 Tratamento

A intervenção cirúrgica pode ser recomendada para pacientes sintomáticos. Pacientes com fibromas cardíacos excessivamente grandes podem precisar de transplante cardíaco⁴⁷⁻⁴⁹.

3.4 LIPOMA

Os lipomas do coração, assim como seus equivalentes extracardíacos, são neoplasias benignas formadas adipócitos maduros. São relativamente raros e geralmente esporádicos, embora tenham sido identificados casos associados à esclerose tuberosa⁵⁰.

3.4.1 Apresentação clínica

Os lipomas não causam sintomas e, por isso, são encontrados incidentalmente na ecocardiografia. Estão relacionados à idade avançada, ao aumento da massa corporal e sexo feminino. Os lipomas intracardíacos estão associados a arritmias e, menos comumente, a obstrução⁵¹.

3.4.2 Exames de Imagem

Os lipomas intracardíacos são lesões incomuns, de base ampla e hiperecoicas, que muitas vezes exigem imagens multimodais, incluindo TC e RM, para determinar as características do tecido. Cerca da metade dos lipomas cardíacos estão localizados subendocárdicos, enquanto outros estão distribuídos entre o miocárdio ou epicárdio⁵¹. A TM pode ajudar a identificar gordura com excelente especificidade⁵². Lipomas do septo atrial, por sua vez, podem ser confundidos com mixoma na ecocardiografia. Porém, essas lesões são facilmente distinguíveis na TC, uma vez que os lipomas são compostos de gordura e sua fixação e imobilidade de base ampla são identificáveis⁵³.

Na RMC, essas lesões apresentam intensidade de sinal semelhante a gordura circundante na parede torácica nas imagens ponderadas em T1 e T2^{25,51}. A alta intensidade de sinal homogênea em relação ao miocárdio nas imagens ponderadas em T1, suprimida com a aplicação de pré-pulsos de saturação de gordura, indica a presença de lipoma. Devido à sua avascularidade, essas lesões não realçam na imagem pós-contraste tardia²⁵.

3.4.3 Características macroscópicas e histologia

Os lipomas consistem em massas amareladas, bem circunscritas – geralmente encapsuladas –, que surgem com mais frequência no epicárdio atrial. Também podem ser detectados no miocárdio ou como massas baseadas no endocárdio. Histologicamente, eles contêm adipócitos maduros, embora miócitos aprisionados possam ser vistos na periferia²⁷.

3.4.4 Tratamento

Se uma massa for identificada com segurança como lipoma, a observação é o melhor caminho, considerando-se que os pacientes acometidos são assintomáticos²⁷.

3.5 HAMARTOMA DE MIÓCITOS CARDÍACOS MADUROS

O hamartoma de miócitos cardíacos maduros (HMCM) é um crescimento benigno e desorganizado de cardiomiócitos diferenciados e maduros. Ocorrem 2 vezes mais em homens do que em mulheres, e a idade média dos indivíduos afetados é de 25 anos²⁷. Relatadas pela primeira vez em 1998, essas massas tendem a estar associadas a arritmias ventriculares. Consequentemente, os pacientes podem apresentar sintomas relacionados à arritmia ou até mesmo morte súbita. Interessante mencionar que o HMCM é mais diagnosticado durante a autópsia⁵⁴.

3.5.1 Exames de imagem

Na ecocardiografia, a HMCM tende a aparecer como uma massa intracardíaca homogênea, de densidade semelhante ao miocárdio circundante e de base ampla. Podem ser confundidos com hipertrofia miocárdica assimétrica²⁷.

3.5.2 Características macroscópicas e histologia

Geralmente, os HMCMs aparecem como áreas mal circunscritas de tecido pálido ou de cor bronzeada que podem parecer uma cicatriz miocárdica. As lesões são caracterizadas por uma coleção nodular de cardiomiócitos aumentados e desorganizados. Em alguns casos, vasos sanguíneos espessados, canais vasculares e pequenas quantidades de gordura e colágeno podem ser observados no interior da lesão²⁷.

3.5.3 Tratamento

Se os pacientes afetados forem assintomáticos, eles poderão ser observados com exames de imagem e acompanhamento médico periódicos. Se as lesões causarem arritmia, obstrução ou disfunção valvar, a ressecção cirúrgica é justificada²⁷.

4. NEOPLASIAS CARDÍACAS PRIMÁRIAS MALIGNAS

4.1 SARCOMAS PLEOMÓRFICOS INDIFERENCIADOS

Os sarcomas pleomórficos indiferenciados são a malignidade cardíaca primária mais encontrada, representando cerca de 10% de todos os tumores cardíacos primários. O próprio nome envolve vários termos usados anteriormente para descrever malignidades cardíacas, incluindo sarcomas indiferenciados e histiocitoma fibroso maligno⁵⁵. Por definição, os tumores carecem de um padrão específico de diferenciação, sendo esses sarcomas comparados aos sarcomas da íntima dos grandes vasos. Os tumores que

surtem no coração, no entanto, não devem ser referidos dessa forma, devido à falta de uma íntima vascular no coração^{56,57}. A idade média de apresentação dos sarcomas pleomórficos indiferenciados é de 45 anos, sem predileção aparente por sexo²⁷.

4.1.2 Apresentação clínica

Os tumores cardíacos primários malignos podem apresentar as mesmas características inespecíficas dos tumores cardíacos primários benignos ou com manifestações de metástases sistêmicas. Um estudo envolvendo 34 pacientes com tumores cardíacos malignos primários observados durante um período de 32 anos relatou sintomas como dispneia aos esforços (79%), dor no peito (38%), tosse (21%), dispneia paroxística noturna (12%), hemoptise (12%), eventos embólicos (9%), febre (9%), síncope (6%) e ortopneia (6%)^{58,59}.

4.1.2 Exames de imagem

Os sarcomas indiferenciados aparecem como lesões intracavitárias grandes, irregulares e de baixa atenuação na TC, e podem ser não invasivos/focais ou demonstrar infiltração no miocárdio^{24,52}. O tumor também pode se manifestar como uma massa hemorrágica que substitui o pericárdio, semelhante à observada no angiossarcoma. Ao contrário dos angiossarcomas, que parecem ter predileção pelo átrio direito, os sarcomas indiferenciados são mais comumente do lado esquerdo. Considerando que outros subtipos histológicos de sarcomas – incluindo fibrossarcomas, osteossarcomas, leiomiossarcomas e lipossarcomas – são bem raros, os dados que permitem um diagnóstico confiável e não invasivo são limitados. Assim como outros sarcomas, os sarcomas pleomórficos indiferenciados aparecem isointensos nas imagens ponderadas em T1 e hiperintensos nas imagens ponderadas em T2, com um padrão heterogêneo de realce tardio pós-contraste que está relacionado à composição ultraestrutural subjacente da massa²⁵.

4.1.3 Características macroscópicas e histologia

Os sarcomas pleomórficos indiferenciados ocorrem mais no átrio esquerdo, mas podem se desenvolver em qualquer câmara. Apresentam-se tipicamente como crescimentos endocárdicos que se projetam para dentro da câmara e invadem o miocárdio adjacente e as estruturas cardíacas. Múltiplas massas podem se desenvolver²⁷. As células são geralmente atípicas e não apresentam características morfológicas específicas de diferenciação. As células podem expressar marcadores vasculares focais ou até mesmo mostrar fraca reatividade com marcadores epiteliais. A amplificação do MDM2 pode ser encontrada em um subconjunto dessas lesões^{56,57}.

4.1.4 Tratamento

Por serem raros, os tumores cardíacos primários malignos não têm uma terapia ideal definida. Nesse caso, a ressecção deve ser tentada, se viável, desde que o paciente tenha um desempenho aceitável e nenhuma doença metastática ou metastática limitada. Essa recomendação é decorrente das evidências obtidas em centros experientes no tratamento de malignidades cardíacas primárias⁵⁶.

O benefício da quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante é desconhecido, mas esses métodos são administrados em muitos pacientes, especialmente aqueles com ressecções incompletas. As opções de tratamento devem ser discutidas com cada paciente antes de iniciar a terapia que apresenta toxicidade considerável com evidência limitada de benefício. Terapias paliativas e de suporte devem ser oferecidas. A ressecção cirúrgica completa muitas vezes pode ser complicada pela localização anatômica. Um estudo em 95 pacientes submetidos à ressecção seguida de quimioterapia relatou que a localização do tumor primário não afetou a sobrevida global⁵⁹.

Porém, em outra série, os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica completa tiveram uma sobrevida mediana de 15 meses, em comparação com apenas 5 meses para aqueles que não foram submetidos ao procedimento. O papel da quimioterapia adjuvante pós-operatória, da radiação ou da quimio-radioterapia combinada ainda não foi estabelecido e, devido à raridade desses tumores, ensaios randomizados para avaliar o papel dessas modalidades não são viáveis. Em um estudo com pacientes que tiveram doença irressecável ou recorrência sistêmica após a ressecção inicial do tumor, apenas 4 dos 12 participantes tiveram qualquer resposta tumoral mensurável a regimes típicos de sarcoma baseados em antraciclinas, e todos morreram dentro de 33 meses do diagnóstico inicial⁵⁸.

Uma melhor compreensão dos fatores moleculares e genéticos que promovem o crescimento desses tumores resultará em melhores estratégias de tratamento. Atualmente faltam dados sobre as alterações genéticas nesses tumores⁶⁰. Terapias mais específicas e direcionadas estão se tornando disponíveis para certos sarcomas não cardíacos, incluindo agentes como trabectedina – um agente danificador de DNA que atinge especificamente células deficientes em recombinação homóloga e propriedades imunomoduladoras –; palbociclib – uma quinase 4/dependente de ciclina 6, usado no tratamento de lipossarcomas –; pazopanibe – um inibidor multialvo da tirosina quinase contra fatores de crescimento endotelial vascular, usado para não lipossarcomas –; e olaratumabe –um anticorpo monoclonal direcionado contra fator de crescimento derivado de plaquetas- α para sarcoma pleomórfico indiferenciado e lipossarcoma, em combinação com doxorubicina⁶¹⁻⁷¹.

4.2 ANGIOSSARCOMAS

Os angiossarcomas cardíacos – neoplasias malignas das células endoteliais – são as neoplasias cardíacas diferenciadas primárias mais

comuns. Afetam mais indivíduos com idade entre 40 e 50 anos, mas foram descritos em todas as faixas etárias. A etiologia dessas lesões não é conhecida, mas alterações citogenéticas complexas foram descritas em vários estudos⁷²⁻⁷³.

4.2.1 Apresentação clínica

Pacientes com angiossarcoma cardíaco apresentam dispneia, dor torácica atípica ou pleurítica, síncope, pré-síncope e fadiga. Esses sintomas podem ser secundários ao envolvimento pericárdico com derrame ou tamponamento. A citologia do líquido pericárdico foi negativa em todos os pacientes submetidos à pericardiocentese⁷⁵.

4.2.2 Exames de imagem

Os angiossarcomas cardíacos podem ser grandes no momento do diagnóstico, apresentado de 6 a 10 cm. Na ecocardiografia, aparecem como uma massa densa e irregular, além de uma neoplasia endocárdica de base ampla, imóvel, com extensão miocárdica. Angiossarcomas do átrio direito têm maior probabilidade de invadir o espaço pericárdico, sendo encontrado derrame pericárdico no momento do diagnóstico em 88% dos pacientes⁷⁵. Na TC, muitas vezes é mostrada uma massa intracavitária irregular, de baixa atenuação, envolvendo principalmente a parede livre do átrio direito^{24,76}.

O tumor pode infiltrar o miocárdio e causar obstrução ou se estender e invadir diretamente o espaço pericárdico e o pericárdio, causando espessamento pericárdico com ou sem derrame^{24,76}. Devido à natureza vascular da lesão, os angiossarcomas apresentam padrão heterogêneo de realce com contraste iodado intravenoso²⁴. Na RM, a intensidade do sinal heterogêneo em T1 e T2 é secundária à hemorragia e necrose tumoral²⁵. Considerando a vascularização do tumor, a imagem de perfusão com gadolínio na fase arterial mostra realce imediato. Na imagem pós-contraste tardia, o padrão de realce é heterogêneo devido à fibrose periférica, o que cria uma área de intensidade de sinal aumentada e regiões de hipointensidade focal associadas à necrose central^{24,76}.

4.2.3 Características macroscópicas e histologia

A grande maioria dos angiossarcomas cardíacos surge no átrio direito, geralmente na região do sulco atrioventricular. A neoplasia é infiltrativa e se estende ao miocárdio adjacente, à câmara e ao pericárdio. O envolvimento do pericárdio pode causar hemopericárdio e tamponamento. Os próprios tumores tendem a ser de cor vermelha e marrom e de aparência hemorrágica. Histologicamente, essas lesões podem ter aparência variável, sendo as células neoplásicas fusiformes, arredondadas (epitelioides) ou uma combinação delas. A suposta diferenciação vascular deve ser demonstrada morfolologicamente ou antigenicamente²⁷.

4.2.4 Tratamento

Os angiossarcomas estão associados a um mau prognóstico – com sobrevivência média de 5 meses vs. 17 meses para todos os outros sarcomas cardíacos –, principalmente se houver doença metastática na apresentação, quando a sobrevivência pode ser medida em semanas. Evidências sugerem que quando a doença é isolada do coração, a citorredução cirúrgica pode ter alguma vantagem prognóstica^{58,75}. A terapia sistêmica para angiossarcoma cardíaco tem sido particularmente mal-sucedida, com respostas raramente relatadas. Foi relatado que angiossarcomas que surgem de fontes não cardíacas apresentam taxas de resposta razoáveis à administração de paclitaxel semanal, mas não há dados publicados até o momento sobre a eficácia no angiossarcoma cardíaco^{77,78}.

4.3 LINFOMA

Os linfomas cardíacos primários são linfomas extranodais que envolvem principalmente o coração e/ou pericárdio. Ao contrário do linfoma disseminado, os linfomas cardíacos têm envolvimento extracardíaco limitado ou nenhum envolvimento extracardíaco⁷⁹. Considera-se que essas lesões surjam dentro da rede linfática epicárdica. Embora a etiologia dos linfomas cardíacos não seja bem compreendida, um subconjunto parece estar associado ao imunocomprometimento subjacente ou à infecção pelo herpesvírus humano 8 ou pelo vírus Epstein-Barr. Os homens são duas vezes mais afetados do que as mulheres, com a maioria dos pacientes com mais de 60 anos idade²⁷.

4.3.1 Apresentação clínica

Pacientes com linfoma cardíaco geralmente apresentam sintomas sistêmicos de febre, sudorese e perda de peso. O derrame pericárdico está muitas vezes presente, juntamente com uma massa cardíaca no lado direito. A citologia do derrame pericárdico pode confirmar o diagnóstico⁷⁹.

4.3.1 Exames de imagem

A maioria das ecocardiografias mostra derrame pericárdico, muitas vezes com envolvimento do átrio e ventrículo direitos. Embora um tumor possa ser detectado pelo exame, a TC pode ser mais adequada para fins de estadiamento. Nela, os achados são relativamente inespecíficos. Derrames pericárdicos, por sua vez, são comuns e podem ser o único achado que aponta para o diagnóstico²⁴.

Na RM, os achados podem ser inespecíficos e, no momento em que a lesão se manifesta clinicamente, podem mostrar uma grande massa com extensa infiltração miocárdica. Os linfomas cardíacos são homogêneos e isointensos nas imagens ponderadas em T1 e T2, e há captação mínima de contraste de gadolínio na perfusão e atraso na imagem. Na imagem PET, essas lesões tendem a ser hipermetabólicas²⁵.

4.3.2 Características macroscópicas e histologia

Os linfomas cardíacos primários surgem no átrio direito ou próximo a ele. Tendem a seguir os vasos linfáticos cardíacos, tornando o epicárdio um local comum de envolvimento, enquanto as válvulas – que têm drenagem linfática escassa – são normalmente poupadas. Esses linfomas se manifestam como massas coalescentes branco-acinzentadas que se estendem pela superfície do coração e podem atingir até o miocárdio. Os achados histológicos variam de acordo com o diagnóstico. O linfoma difuso de grandes células B é o subtipo mais comum, embora linfoma de Burkitt, linfoma de células B de baixo grau e linfoma de células T também tenham sido descritos²⁷.

4.3.3 Tratamento

Os linfomas cardíacos primários são extremamente raros. Linfoma mediastinal ou sistêmico com envolvimento secundário do coração por extensão direta ou disseminação hematogênica são mais observados. O tratamento depende do diagnóstico preciso e da avaliação do subtipo específico de linfoma. A maioria dos pacientes apresenta linfomas difusos de grandes células B, geralmente expressando CD20⁸⁰. As opções de tratamento para esse subtipo incluem tratamento com anticorpo monoclonal rituximabe, juntamente com um regime de 4 medicamentos quimioterápicos – ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona e vincristina^{81,82}.

Outros subtipos raros – como o linfoma de Burkitt ou de células T – também foram relatados, e terapias específicas direcionadas a esses tumores estão indicadas. O prognóstico associado aos linfomas cardíacos é ruim, mas sua raridade impede quaisquer informações conclusivas. Considerando que o paciente tenha desempenho e função orgânica adequados, o tratamento deve ser análogo ao tratamento de linfomas sistêmicos histologicamente semelhantes^{81,82}.

5. TUMORES NÃO NEOPLÁSICOS

5.1 FIBROELASTOMA PAPILAR

Os fibroelastomas papilares são crescimentos endocárdicos papilares benignos, que constituem o tipo de tumor mais comum a ser excisado do coração, devido aos avanços nas técnicas de imagem que permitem sua detecção rápida. Também são a massa valvar mais comum. Homens e mulheres são igualmente afetados, com mais frequência a partir dos 70 anos de idade. Sua etiologia não é clara. O fato de serem crescimentos reativos, processos hamartomatosos ou lesões neoplásicas permanece desconhecido⁹.

Sua propensão para se desenvolver em superfícies endocárdicas danificadas –válvulas reumáticas, perto de locais de colocação de eléctrodos ou na via de saída do ventrículo esquerdo na cardiomiopatia hipertrófica – parece apoiar que se tratam de crescimentos reativos. Também são

morfologicamente semelhantes às excrescências de Lambl, mas não apresentam ramificações complexas e ocorrem exclusivamente nas superfícies de fechamento valvar⁹.

5.1.1 Apresentação clínica

Em 2 séries retrospectivas e uma meta-análise, os eventos neurológicos – ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral – foram o sintoma de apresentação mais comum, afetando cerca de 30% dos pacientes com fibroelastomas papilares. Dor torácica, infarto do miocárdio, embolização sistêmica e síncope também foram observados nesses pacientes. Sua presença de foi um achado clínico incidental em até um terço dos acometidos^{9,79,83}.

5.1.2 Exames de imagem

Embora o fibroelastoma papilar possa ser visualizado por TC e RM, a ecocardiografia continua sendo a principal modalidade de imagem para essas massas altamente móveis. Na ecocardiografia, eles são na maioria pedunculados (94%) e demonstram mobilidade independente, com padrão pontilhado homogêneo e pontilhado característico nas bordas. Essas características são melhor visualizadas em alta resolução ou no modo zoom no ecocardiograma. Na TC e na RM, foram descritos a montante ou a jusante das válvulas, mas também podem ser encontrados em outras superfícies endoteliais⁸⁴.

5.1.3 Características macroscópicas e histologia

Os fibroelastomas papilares podem se desenvolver como lesões únicas, isoladas ou multifocais. Os crescimentos tendem a ser brancos e de formato redondo, com arquitetura papilar muitas vezes não evidente, a menos que estejam em meio aquoso. As lesões variam em tamanho de 2 mm a 5 cm, com os tumores maiores frequentemente exibindo calcificação e esteiras fibróticas das folhas papilares. Microscopicamente, consistem em frondes revestidas por endocárdio com um núcleo colágeno avascular, contendo mucopolissacarídeo e elastina²⁷.

5.1.4 Tratamento

Considerando que o crescimento de fibroelastomas papilares está associado ao acidente vascular cerebral, o tratamento cirúrgico por abordagem robótica ou esternotomia tradicional deve ser considerado⁸⁵. Porém, essa estratégia deve ser tentada apenas em centros onde o uso de técnicas de preservação de válvulas possa ser previsto em mais de 95% das vezes⁹.

5.2 HIPERTROFIA LIPOMATOSA DO SEPTO ATRIAL

A hipertrofia lipomatosa do septo atrial (HLSA) é uma mistura não encapsulada de gordura madura, gordura imatura e cardiomiócitos

aprisionados. Geralmente, os depósitos de gordura no septo atrial que excedem 1,5 cm são considerados dentro do espectro dessa doença. Sua etiologia precisa não é conhecida, mas considera-se que seja causada por gordura aprisionada durante a septação atrial. Enquanto a maioria dos estudos mostra associação com obesidade, a HLSA foi descrita em pacientes sem obesidade. Um subconjunto de casos de hipertrofia lipomatosa pode, na realidade, ser lipomas, um processo neoplásico benigno⁸⁶.

5.2.1 Apresentação clínica

A HLSA está associada à idade avançada, aumento da massa corporal e sexo feminino. É frequentemente um achado incidental na ecocardiografia. Assim como os lipomas, raramente está relacionada a sintomas, que, quando presentes, se manifestam sob a forma de arritmias ou sintomas compressivos⁸⁷.

5.2.2 Exames de imagem

Comumente observada na ecocardiografia como espessamento do septo atrial superior a 2 cm na dimensão transversal, a HLSA é caracterizada pelo espessamento do limbo da fossa oval, poupando a válvula, transmitindo uma aparência de haltere do septo atrial⁸⁸⁻⁹⁰. Na TC, aparece em forma de cunha ou mostra espessamento septal difuso, enquanto na RM, os achados são semelhantes aos observados nos lipomas²⁴.

5.2.3 Características macroscópicas e histologia

O espessamento septal na hipertrofia lipomatosa geralmente é limitado ao limbo da fossa oval. Em alguns casos, a lesão pode se tornar tão grande que pode obstruir o retorno venoso da veia cava. Histologicamente, a lesão não encapsulada contém gordura madura, gordura imatura e miócitos atriais. A gordura marrom não deve ser confundida com lipoblastos de lipossarcoma^{91,92}.

5.2.4 Tratamento

Geralmente, nenhum tratamento é necessário, a menos que o paciente apresente sintomas relacionados ao crescimento, caso em que a ressecção cirúrgica e a reconstrução septal podem ser consideradas. É necessário, no entanto, ter cuidado para diferenciar essa entidade de lesões mais graves, como linfomas ou sarcomas⁹³.

5.3 TROMBOS – TUMOR AMORFO CALCIFICADO

Os trombos estão entre as massas cardíacas mais comuns, consistindo em quantidades variáveis de eritrócitos, fibrina e plaquetas, que podem estar aderidas à superfície endocárdica ou flutuar livremente na cavidade. O crescimento do trombo é causado por vários fatores, como estase, hipercoagulabilidade e lesão endocárdica. São encontrados no contexto de doença cardíaca estrutural ou quando estão presentes

dispositivos intracardíacos. Podem apresentar áreas de calcificação e degenerar com o tempo. Quando a calcificação é proeminente, são chamados de tumores amorfos calcificados⁹⁴.

5.3.1 Apresentação clínica

A presença de trombo é considerada em pacientes que apresentam eventos embólicos neurológicos ou periféricos. A fibrilação atrial é aparente nesses pacientes, particularmente naqueles com trombos atriais⁹⁵.

5.3.2 Exames de imagem

Os trombos aparecem como massas circunscritas, não infiltrantes e sem realce nos exames de imagem. Na ecocardiografia, podem ser vistos como massas densas com componentes móveis, muitas vezes em áreas de baixo fluxo –caracterizadas por contraste ecocardiográfico espontâneo –, como átrio esquerdo ou apêndice atrial esquerdo, e no contexto de aneurisma de ventrículo esquerdo. Na TC com contraste, os trombos aparecem como um defeito de enchimento dentro da câmara cardíaca, que permanece na imagem pós-contraste tardia, enquanto na RM, as características do sinal ponderado em T1 e T2 dependem da idade do trombo e podem variar desde sinal de baixa intensidade em lesões crônicas até intensidade de sinal intermediário em lesões agudas^{25,96}. Raramente, trombos crônicos podem apresentar realce periférico secundário a alterações fibróticas periféricas²⁵.

5.3.3 Características macroscópicas e histologia

Macroscopicamente, os trombos têm aparência variada, principalmente devido à sua cronicidade. As áreas recém-desenvolvidas e não organizadas apresentam coloração marrom-avermelhada, enquanto as áreas mais crônicas tendem a ser branco-acinzentadas. Histologicamente, as áreas não organizadas contêm glóbulos vermelhos em camadas, fibrina e plaquetas. Os tumores amorfos calcificados contêm abundante material basofílico amorfo, causado pela degeneração do cálcio, análogo ao material grumoso, que, às vezes, pode ser observado com calcificação do anel mitral amolecida centralmente⁴.

5.3.4 Tratamento

A anticoagulação é terapia de primeira linha para o tratamento de trombos. No entanto, a sua utilidade em lesões organizadas – como o tumor amorfo calcificado – é provavelmente menor⁴.

5.4 CORPO ESTRANHO

Corpos estranhos podem se manifestar como massas cardíacas. Eles são tipicamente de natureza iatrogênica – como, por exemplo, filtros de veia cava inferior, eletrodos de marca-passo, gossipibomas, fios-guia – ou traumáticos, incluindo balas ou outros projéteis⁹⁷.

5.4.1 Apresentação clínica

A apresentação clínica do corpo estranho pode ser altamente variável entre diferentes indivíduos, desde incidental e assintomático até altamente sintomático com dor, perfuração ou obstrução de vasos ou da câmara cardíaca⁹⁷.

5.4.2 Exames de imagem, características macroscópicas e histologia

A maioria dos corpos estranhos pode ser reconhecida macroscopicamente. Porém, a reação do organismo a esses objetos – como crescimento de tecido cicatricial, abscesso, granuloma ou trombo – pode aumentar o tamanho e obscurecer a geometria e a forma do objeto, dificultando o reconhecimento apenas pela imagem. Além disso, alguns objetos podem degenerar e ficar tão envoltos em tecido fibroinflamatório que a histologia é necessária para diagnosticar com precisão o corpo estranho⁹⁸.

5.4.3 Tratamento

As estratégias de tratamento para massas cardíacas de corpo estranho dependem dos sintomas e da possibilidade de a massa cardíaca causar problemas de saúde e bem-estar a longo prazo. A remoção cirúrgica é frequentemente considerada nesses pacientes⁹⁸.

REFERÊNCIAS

1. Castello J, Silvey G. Characterization and management of cardiac tumors. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;14:6–20.
2. Patel J, Sheppard M. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumors in a specialist UK centre: surgical and autopsy series. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:343–352.
3. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Glavin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2000;20:1073–1103.
4. Roberts WC. Primary and secondary neoplasms of the heart. *Am J Cardiol.* 1997;80:671–682.
5. Burke AP, Cowan D, Virmani R. Primary sarcomas of the heart. *Cancer.* 1992;69:387.
6. Zhang PJ, Brooks JS, Goldblum JR, Yoder B, Seethala R, Pawel B, Gorman JH, Gorman RC, Huang JH, Acker M, et al. Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival. *Hum Pathol.* 2008;39:1385.
7. Ikeda H, Nakamura S, Nishimaki H, Masuda K, Takeo T, Kasai K, Ohashi T, Sakamoto N, Wakida Y, Itoh G. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. *Pathol Int.* 2004;54:187.

8. Miller DV, Tazelaar HD. Cardiovascular pseudoneoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:362.
9. Tamin SS, et al. Prognostic and bioepidemiologic implications of papillary fibroelastomas. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(23):2420-2429.
10. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(3):159-172.
11. Jain D, Maleszewski JJ, Halushka MK. Benign cardiac tumors and tumorlike conditions. *Ann Diagn Pathol.* 2010;14(3):215-230.
12. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M85-M97.
13. Burke AP, Virmani R. Cardiac myxoma. A clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol.* 1993;100(6):671-680.
14. Seino Y, Ikeda U, Shimada K. Increased expression of interleukin 6 mRNA in cardiac myxomas. *Br Heart J.* 1993;69(6):565-567.
15. Centofanti P, et al. Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(4):1236-1241.
16. Lee VH, Connolly HM, Brown RD Jr. Central nervous system manifestations of cardiac myxoma. *Arch Neurol.* 2007;64(8):1115-1120.
17. Keeling IM, et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(6):971-977.
18. Jain S, Maleszewski JJ, Stephenson CR, Klarich KW. Current diagnosis and management of cardiac myxomas. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(4):369-375.
19. Maleszewski JJ, et al. PRKAR1A in the development of cardiac myxoma: a study of 110 cases including isolated and syndromic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):1079-1087.
20. Kirkpatrick JN, et al. Differential diagnosis of cardiac masses using contrast echocardiographic perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1412-1419.
21. Reeder GS, Khandheria BK, Seward JB, Tajik AJ. Transesophageal echocardiography and cardiac masses. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(11):1101-1109.
22. Mehmood F, et al. Live three-dimensional transthoracic echocardiographic assessment of left atrial tumors. *Echocardiography.* 2005;22(2):137-143.
23. Rodriguez FJ, et al. Embolic atrial myxoma with neoplastic aneurysm formation and haemorrhage: a diagnostic challenge. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006;32(2):213-216.

24. Anavekar NS, et al. Computed tomography of cardiac pseudotumors and neoplasms. *Radiol Clin North Am.* 2010;48(4):799-816.
25. Motwani M, et al. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology.* 2013;268(1):26-43.
26. Basso C, Valente M, Poletti A, Casarotto D, Thiene G. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(5):730-737.
27. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. World Health Organization; 2015.
28. Burke A, Tavora FR, Maleszewski JJ, Frazier AA. Tumors of the Heart and Great Vessels. Vol 22. American Registry of Pathology; 2015.
29. Garatti A, et al. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(3):825-831.
30. Tworetzky W, et al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol.* 2003;92(4):487-489.
31. Kocabas A, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(1):71-79.
32. Beghetti M, et al. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J.* 1997;134(6):1107-1114.
33. Bosi G, Lintermans JP, Pellegrino PA, Svaluto-Moreolo G, Vliers A. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatr.* 1996;85(8):928-931.
34. Atalay S, et al. Fetal and neonatal cardiac rhabdomyomas: clinical presentation, outcome and association with tuberous sclerosis complex. *Turk J Pediatr.* 2010;52(5):481-487.
35. Kiaffas MG, Powell AJ, Geva T. Magnetic resonance imaging evaluation of cardiac tumor characteristics in infants and children. *Am J Cardiol.* 2002;89(10):1229-1233.
36. Fieno DS, et al. Cardiovascular magnetic resonance of primary tumors of the heart: a review. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(6):839-853.
37. Burke AP, Virmani R. Cardiac rhabdomyoma: a clinicopathologic study. *Mod Pathol.* 1991;4(1):70-74.
38. Stiller B, et al. Primary cardiac tumours: when is surgery necessary? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(5):1002-1006.
39. Hoshal SG, Samuel BP, Schneider JR, Mammen L, Vettukattil JJ. Regression of massive cardiac rhabdomyoma on everolimus therapy. *Pediatr Int.* 2016;58(4):397-399.

40. Choudhry S, Nguyen HH, Anwar S. Rapid resolution of cardiac rhabdomyomas following everolimus therapy. *BMJ Case Rep.* 2015. doi: 10.1136/bcr-2015-212946.
41. ElBardissi AW, et al. Analysis of benign ventricular tumors: long-term outcome after resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(5):1061-1068.
42. Hoffmann U, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac masses. *Am J Cardiol.* 2003;92(7):890-895.
43. Luna A, Ribes R, Caro P, Vida J, Erasmus JJ. Evaluation of cardiac tumors with magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2005;15(7):1446-1455.
44. O'Donnell DH, et al. Cardiac tumors: optimal cardiac MR sequences and spectrum of imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(2):377-387.
45. Sparrow PJ, Kurian JB, Jones TR, Sivananthan MU. MR imaging of cardiac tumors. *Radiographics.* 2005;25(5):1255-1276.
46. Cho JM, et al. Surgical resection of ventricular cardiac fibromas: early and late results. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(6):1929-1934.
47. Valente M, et al. Cardiac fibroma and heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106(6):1208-1212.
48. Bapat VN, et al. Right-ventricular fibroma presenting as tricuspid stenosis — a case report. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44(3):152-154.
49. Burke AP, Rosado-de-Christenson M, Templeton PA, Virmani R. Cardiac fibroma: clinicopathologic correlates and surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(5):862-870.
50. Winterkorn EB, Dodd JD, Inglessis I, Holmvang G, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex and myocardial fat-containing lesions: a report of four cases. *Clin Genet.* 2007;71(5):371-373.
51. Hananouchi GI, Goff WB II. Cardiac lipoma: six-year follow-up with MRI characteristics, and a review of the literature. *Magn Reson Imaging.* 1990;8(6):825-828.
52. Araoz PA, Eklund HE, Welch TJ, Breen JF. CT and MR imaging of primary cardiac malignancies. *Radiographics.* 1999;19:1421-1434.
53. Mousseaux E, et al. MR tissue characterization of a right atrial mass: diagnosis of a lipoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16:148-151.
54. Martinez Quesada M, Trujillo Berraquero F, Almendro Delia M, Hidalgo Urbano R, Cruz Fernandez JM. Cardiac hamartoma. Case report and literature review. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:450-452.
55. Sebenik M, Ricci A Jr, DiPasquale B, Mody K, Pytel P, Jee K, et al. Undifferentiated intimal sarcoma of large systemic blood vessels: report of 14

cases with immunohistochemical profile and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1184–93.

56. Neville A, Collin F, Bruneval P, Parrens M, Thivolet F, Gomez-Brouchet A, et al. Intimal sarcoma is the most frequent primary cardiac sarcoma: clinicopathologic and molecular retrospective analysis of 100 primary cardiac sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2014 Apr;38(4):461–9.

57. Maleszewski JJ, Tavora F, Burke AP. Do “intimal” sarcomas of the heart exist? *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):1158–9.

58. Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, Schaff HV, Porrata LF, Buckner JC, et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. *Cancer*. 2008 Jun 1;112(11):2440–6.

59. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Benjamin R, Ravi V, et al. Surgical treatment of primary cardiac sarcomas: review of a single-institution experience. *Ann Thorac Surg*. 2016 Feb;101(2):698–702.

60. Orlandi A, Ferlosio A, Roselli M, Chiariello L, Spagnoli LG. Cardiac sarcomas: an update. *J Thorac Oncol*. 2010 Dec;5(12 Suppl 4):S1483–9.

61. Ando M. Medication therapy for soft tissue sarcoma (current status and future perspective) [Japanese]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2016 Jan;43(1):27–32.

62. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, D’Angelo SP, Gounder MM, Antonescu CR, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(16):2024–8.

63. Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O’Hara M, Perini R, et al. Palbociclib (PD0332991) - a selective and potent cyclin-dependent kinase inhibitor: a review of pharmacodynamics and clinical development. *JAMA Oncol*. 2016 Feb;2(2):253–60.

64. VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. *Clin Cancer Res*. 2015 Jun 1;21(11):2905–10.

65. Kollar A, Benson C, Current Options for Soft Tissue Sarcoma in Adults and Adolescents. In: Linch M, Woll PJ, editors. *Personalized Treatment of Soft Tissue Sarcomas* [Internet]. Springer International Publishing; 2018 [cited 2023 Nov 28]. p. 167–80.

66. van der Graaf WTA. Olaratumab in soft-tissue sarcomas. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10043):442–4.

67. Judson I, van der Graaf WTA. Sarcoma: olaratumab — really a breakthrough for soft-tissue sarcomas? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Sep;13(9):534–6.

68. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Aug 6;388(10043):488–97.
69. van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 5;379(9829):1879–86.
70. Brodowicz T. Trabectedin in soft tissue sarcomas. *Future Oncol*. 2014 Nov;10(16):2569–82.
71. D'Incalci M. Trabectedin mechanism of action: what's new? *Future Oncol*. 2013 Jan;9(1):5–10.
72. Leduc C, Jenkins SM, Sukov WR, Rustin JG, Maleszewski JJ. Cardiac angiosarcoma: histopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis of 10 cases. *Hum Pathol*. 2016 Aug;60:199–207.
73. Zu Y, Froelich J, Trapp M, Whitmore C, Ewertz M, Mahoney J, et al. Chromosomal abnormalities and p53 gene mutation in a cardiac angiosarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2001 Mar;9(1):24–8.
74. Schuborg C, Dunst J, Füzesi L, Hiddemann W, Buechner T. Cytogenetic analysis of four angiosarcomas from deep and superficial soft tissue. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998 Jul 1;103(1):52–6.
75. Kupsky DF, Newman DB, Kumar G, Maleszewski JJ, Edwards WD, Klarich KW. Echocardiographic features of cardiac angiosarcomas: the Mayo Clinic Experience (1976–2013). *Echocardiography*. 2016 Feb;33(2):186–92.
76. Bruna J, Lozano M, Chevrier S, Corcos O, Lockwood M. Primary heart angiosarcoma detected by computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 1998;8(1):66–8.
77. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5269–74.
78. Byeon S, Shin SH, Hong J, Seo Y, Koom WS, Kim Y, et al. A Korean single-center, real-world, retrospective study of first-line weekly paclitaxel in patients with metastatic angiosarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2016 Aug 9;6:8.
79. Gowda RM, Khan IA. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. *Angiology*. 2003 Dec;54(6):599–604.
80. Ikeda H, Nakamura S, Nishimaki H, Masuda K, Takeo T, Aoyagi S, et al. Primary lymphoma of the heart: case report and literature review. *Pathol Int*. 2004 Mar;54(3):187–95.

81. Nakagawa Y, Ikeda U, Hirooka Y, Arai T, Shimada K. Successful treatment of primary cardiac lymphoma with monoclonal CD20 antibody (rituximab). *Circ J*. 2004 Feb;68(2):172–3.
82. Rolla G, Benech A, Jovanovich S, Palatnik M, Scola R. Primary lymphoma of the heart. A case report and review of the literature. *Leuk Res*. 2002 Feb;26(2):117–20.
83. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG, et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2687–93.
84. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Sep;30(3):784–90.
85. Ngaage DL, Mullany CJ, Daly RC, Dearani JA, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients. *Ann Thorac Surg*. 2005 Nov;80(5):1712–8.
86. Burke AP, Litovsky S, Virmani R. Lipomatous hypertrophy of the atrial septum presenting as a right atrial mass. *Am J Surg Pathol*. 1996 Jun;20(6):678–85.
87. Cale R, Goda A, Vittori G, Bevilacqua S, Picchio FM. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: report of two cases where histological examination and surgical intervention were unavoidable. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Dec;10(8):876–9.
88. Nadra I, Dawson D, Schmitz SA, Punjabi PP, Nihoyannopoulos P. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a commonly misdiagnosed mass often leading to unnecessary cardiac surgery. *Heart*. 2004 Apr;90(4):e66.
89. Pochis WT, Saeian K, Sagar KB. Usefulness of transesophageal echocardiography in diagnosing lipomatous hypertrophy of the atrial septum with comparison to transthoracic echocardiography. *Am J Cardiol*. 1992 Aug 1;70(3):396–8.
90. Basu S, Nikitin NP, Ghuran AV, Tchrakian N, Dubrey SW. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum. *Cardiovasc Surg*. 1994 Jun;2(3):229–31.
91. McNamara RF, Taylor AE, Panner BJ. Superior vena caval obstruction by lipomatous hypertrophy of the right atrium. *Clin Cardiol*. 1987 Nov;10(11):609–10.

92. Cheezum MK, Jezior MR, Carbonaro S, Villines TC. Lipomatous hypertrophy presenting as superior vena cava syndrome. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014 Jul-Aug;8(4):250–1.
93. Breuer M, Wippermann J, Franke U, Wahlers T. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum and upper right atrial inflow obstruction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Dec;22(6):1023–5.
94. Reynolds C, Tazelaar HD, Edwards WD. Calcified amorphous tumor of the heart (cardiac CAT). *Hum Pathol*. 1997 Jun;28(6):601–6.
95. Stoddard MF. Risk of thromboembolism in acute atrial fibrillation or atrial flutter. *Echocardiography*. 2000 May;17(4):393–405.
96. Paydarfar D, Krieger D, Dib N, Blair RH, Pastore JO, Stetz JJ, et al. In vivo magnetic resonance imaging and surgical histopathology of intracardiac masses: distinct features of subacute thrombi. *Cardiology*. 2001;95(1):40–7.
97. Illman JE, Shroff GR, Bui-Griffith JH. Multimodality imaging of foreign bodies in and around the heart. *Future Cardiol*. 2016 May;12(3):351–71.
98. Bois MC, Bois JP, Mankad SV, Young PM, Maleszewski JJ. Retained surgical sponge. *Cardiovasc Pathol*. 2017 Mar-Apr;27:43–4.