

## Mortalidade e Potencial Embólico dos Tumores Cardíacos

### Mortality and Embolic Potential of Cardiac Tumors

Ricardo Ribeiro Dias, Fábio Fernandes, Félix José Alvarez Ramires, Charles Mady, Cícero Piva Albuquerque, Fábio Biscegli Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Os tumores do coração são infreqüentes, em sua maioria benignos e com alto potencial embólico.

**Objetivo:** Correlacionar o tipo histológico do tumor cardíaco com seu potencial embólico, com o sítio de implantação e analisar a evolução tardia destes pacientes submetidos à cirurgia.

**Métodos:** No período de dezembro de 1986 a setembro de 2011 foram retrospectivamente analisados 186 pacientes operados (119 do sexo feminino e idade média de  $48 \pm 20$  anos). Foram 145 tumores de átrio esquerdo (77%), 72% dos pacientes assintomáticos e 19,8% com embolização prévia. O diagnóstico foi confirmado por ecocardiograma, ressonância magnética e exame histológico.

**Resultados:** A maioria dos tumores situava-se nas câmaras esquerdas. O mixoma foi o mais freqüente (72,6%), seguido dos fibromas (6,9%), trombos (6,4%) e sarcomas (6,4%). Seus tamanhos variaram de 0,6cm a 15 cm (média de  $4,6 \pm 2,5$ cm). Houve 37 embolizações prévias à operação (10,2% AVC, 4,8% IAM e 4,3% periférica). Foram 5,4% de óbito hospitalar, com predomínio nos tumores malignos (40%  $p < 0,0001$ ). O tipo histológico foi preditor de mortalidade (rabdomyoma e sarcomas  $p = 0,002$ ) e de evento embólico (sarcomas, fibroelastoma e lipoma  $p = 0,006$ ), porém não de recidiva. O tamanho tumoral, a fibrilação atrial, a cavidade e valva acometida não apresentaram relação com o evento embólico. Durante o seguimento (média de  $80 \pm 63$  meses), houve 2 óbitos (1,1%) e duas recidivas tumorais 1 e 11 anos após a operação, ambas para a mesma cavidade.

**Conclusão:** O tipo histológico foi preditor de óbito e de evento embólico pré-operatório, enquanto o sítio de implantação não. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):13-18)

**Palavras-chave:** Neoplasias Cardíacas / mortalidade; Neoplasias Cardíacas / cirurgia; Embolia / complicações.

### Abstract

**Background:** Cardiac tumors are rare, mostly benign with high embolic potential.

**Objectives:** To correlate the histological type of cardiac masses with their embolic potential, implantation site and long term follow up in patients undergoing surgery.

**Methods:** Between January 1986 and December 2011, we retrospectively analyzed 185 consecutive patients who underwent excision of intracardiac mass (119 females, mean age  $48 \pm 20$  years). In 145 patients, the left atrium was the origin site. 72% were asymptomatic and prior embolization was often observed (19.8%). The diagnosis was established by echocardiography, magnetic resonance and histological examination.

**Results:** Most tumors were located in the left side of the heart. Myxoma was the most common (72.6%), followed by fibromas (6.9%), thrombi (6.4%) and sarcomas (6.4%). Ranging from 0.6cm to 15cm (mean  $4.6 \pm 2.5$ cm) 37 (19.8%) patients had prior embolization, stroke 10.2%, coronary 4.8%, peripheral 4.3%. 5.4% of hospital death, with a predominance of malignant tumors (40%  $p < 0.0001$ ). The histological type was a predictor of mortality (rhabdomyomas and sarcomas  $p = 0.002$ ) and embolic event (sarcoma, lipoma and fibroelastoma  $p = 0.006$ ), but not recurrence. Tumor size, atrial fibrillation, cavity and valve impairment were not associated with the embolic event. During follow-up (mean  $80 \pm 63$  months), there were 2 deaths (1.1%) and two recurrences 1 and 11 years after the operation, to the same cavity.

**Conclusion:** Most tumors were located in the left side of the heart. The histological type was predictor of death and preoperative embolic event, while the implantation site carries no relation with mortality or to embolic event. (Arq Bras Cardiol. 2014; 103(1):13-18)

**Keywords:** Heart Neoplasms / mortality; Heart n/ surgery; Embolism / complications.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Ricardo Ribeiro Dias •

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Ricardo Ribeiro Dias - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 2º andar sala 13, Cerqueira César. CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: ricardo.dias@incor.usp.br; diasrr@hotmail.com

Artigo recebido 13/09/13; revisado em 24/02/14; aceito em 14/03/14.

DOI: 10.5935/abc.20140096

## Introdução

Os tumores cardíacos primários são incomuns e muitas vezes assintomáticos, com uma incidência variando de 0,0017% a 0,28%<sup>1</sup>. O diagnóstico diferencial de massas cardíacas inclui vegetações, trombos e tumores. Pode envolver o endocárdio, miocárdio ou epicárdio. O envolvimento secundário do coração por tumores extra-cardíacos é raro. Os tumores benignos constituem 80% das neoplasias cardíacas primárias e os mixomas é o tipo predominante<sup>2</sup>. O angiossarcoma é o tumor cardíaco maligno mais frequente, e é caracterizado pelo rápido crescimento, invasão local e metástase à distância<sup>3</sup>.

Os achados clínicos dos tumores cardíacos variam. Eles podem se assemelhar a doenças cardíacas ou sistêmicas e, portanto, devem ser considerados no diagnóstico diferencial das doenças cardíacas distintas. Além disso, como a terapia cirúrgica é curativa na maioria dos casos, o diagnóstico precoce é necessário para evitar complicações. Em pacientes com neoplasia primária cardíaca, a localização de tumores e o tipo de células são importantes na identificação da apresentação clínica, opções de terapia e resultados<sup>4,5</sup>.

O objetivo deste estudo é correlacionar o tipo histológico de massas cardíacas com seu potencial embólico, local de implantação e acompanhamento a longo prazo em pacientes submetidos à cirurgia.

## Métodos

Entre janeiro de 1986 e dezembro de 2011, analisamos retrospectivamente 185 pacientes consecutivos (118 mulheres - 64%), com idades variando de 1 mês a 86 anos (média de idade  $48 \pm 20$  anos), que foram operados da massa cardíaca primária em nossa instituição.

O diagnóstico foi determinado por ecocardiografia, ressonância magnética e exame histológico.

As características dos pacientes, bem como a distribuição demográfica, são listadas nas tabelas 1 a 3. O local de origem dos tumores cardíacos primários mais frequentes foi o átrio esquerdo

(Tabela 1), a maioria dos pacientes estava assintomática (72%) e quando apresentavam sintomas, dispneia foi a apresentação clínica mais comum. A embolização foi muitas vezes observada (19,8%) especialmente para o sistema nervoso central (Tabela 2).

**Tabela 1 – Classificação de 185 pacientes com tumores intracardíacos, de acordo com o local de implantação**

Local de Origem	Nº de pacientes (%)
Átrio esquerdo	143 (77,3%)
Átrio direito	23 (12,4%)
Ventrículo esquerdo	15 (8,1%)
Ventrículo direito	4 (2,2%)

**Tabela 2 – Perfil clínico pré-operatório de 185 pacientes com tumores cardíacos**

Sintoma Cardíaco	Nº de pacientes
Dispneia	52 (28%)
Fibrilação atrial	50 (26,9%)
Palpitação	17 (9,1%)
Síncope	18 (9,7%)
<b>Embólico</b>	
SNC	19 (10,2%)
IAM	9 (4,8%)
Periférico	9 (4,8%)
<b>Sistêmico</b>	
Febre	9 (4,8%)
Anemia	7 (3,8%)
Perda de peso	3 (1,6%)
Artralgia	1 (0,5%)

SNC: Sistema nervoso central; IAM: Infarto agudo do miocárdio.

**Tabela 3 – Experiência institucional com ressecção de tumores cardíacos**

Tipo de tumor	Nº de pacientes (%)	Masculino/Feminino	Média de idade	Tamanho (média) cm
Mixoma	135 (72,6%)	45 / 90	52 ± 16	1-12,5 (4,7 ± 2,1)
Fibroma	13 (7%)	8 / 5	38 ± 37	0,6 – 11 (3,9)
Trombo	11 (5,9%)	3 / 8	35 ± 22	1,8 – 5,7 (2,9)
Sarcoma	7 (3,8%)	3 / 4	55	2,5 – 6,4 (4,6)
Fibroelastoma papilar	4 (2,2%)	2 / 2	46	0,6 – 1,8 (1)
Lipoma	4 (2,2%)	2 / 2	45	1,5 – 8,3 (4,7)
Rabdomioma	4 (2,2%)	1 / 3	0,03	2,2 – 10 (4,3)
Angiossarcoma	3 (1,6%)	1 / 2	40	2,5 – 3 (2,7)
Osteossarcoma	2 (1,1%)	0 / 2	13,5	4,5 – 5,5
Hemangioma	1 (0,5%)	1 / 0	67	2,5
Meningioma	1 (0,5%)	1 / 0	19	9

O acompanhamento completo dos pacientes foi coletado pela revisão do gráfico e entrevista telefônica com os mesmos para avaliar o estado funcional final.

### Análise estatística

Todos os dados foram inicialmente analisados descritivamente. Análise dos valores mínimos e máximos, cálculo de médias, desvios-padrão e mediana foram feitos para as variáveis quantitativas. Para variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas. A variável contínua estudada foi o tamanho do tumor, as outras foram categóricas (recorrência, embolia, local de origem, tipo histológico, fibrilação atrial, doença valvular, morte e morte hospitalar).

Para a comparação das médias de dois grupos (tamanho variável do tumor) foi utilizado o teste *t* de Student (distribuição de dados normal). O teste de proporções das variáveis categóricas foi realizado usando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher (quando se esperavam frequências inferiores a 5%). Avaliações cumulativas a longo prazo foram feitas por meio da análise de Kaplan-Meier e as curvas foram comparadas com o teste de log-rank. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico para as ciências sociais (SPSS) versão 16.0 para Windows (IBM Corporation Armonk, Nova York).

Este estudo foi aprovado pelo nosso Comitê de ética institucional / Conselho de revisão, que renunciou a exigência de consentimento esclarecido do paciente, devido ao projeto retrospectivo deste estudo.

## Resultados

Cento e setenta e quatro pacientes (93,6%) tiveram tumores cardíacos benignos. Seu local preferido de implantação foi o lado esquerdo do coração (88%). 78% foram na aurícula esquerda, 8% no ventrículo esquerdo, 13% no átrio direito e 2% no ventrículo direito. O mixoma foi o tipo histológico mais comum (72,6%), seguido do fibroma (7%) e do trombo intracardíaco (6,5%); os restantes tipos estão listados na tabela 3.

A mortalidade hospitalar foi de 5,4%: quatro para pacientes com tumores benignos (2,3%) e seis malignos (50%). Dois bebês com rhabdomioma desenvolveram síndrome de baixo débito não tratado apesar das elevadas doses de inotrópicos devido à ressecção cirúrgica e reconstrução da cavidade cardíaca envolvida. O terceiro paciente era uma menina de 12 anos que morreu de causa desconhecida durante a recuperação de um trombo atrial esquerdo de 2,5 cm e ressecção de ductus arteriosus e a necropsia não foi permitida. O quarto foi uma mulher de 42 anos com embolização coronariana antes da ressecção do mixoma que morreu de síndrome de baixo débito não tratado após a cirurgia. Os seis pacientes com tumores malignos morreram cedo durante o período pós-operatório devido à progressão rápida da doença (54,5%).

Ao comparar a mortalidade hospitalar com o tipo de células, observaram-se mais mortes relacionadas com tumores malignos ( $p = 0,002$ ). O tipo histológico foi preditor de mortalidade (rhabdomiomas, sarcomas e angiosarcomas;  $p < 0,001$ ) (Figura 1), mas não de recorrência ( $p = 0,182$ ). Não havia nenhuma relação entre o local da implantação e a mortalidade ( $p = 0,346$ ) (Figura 2).

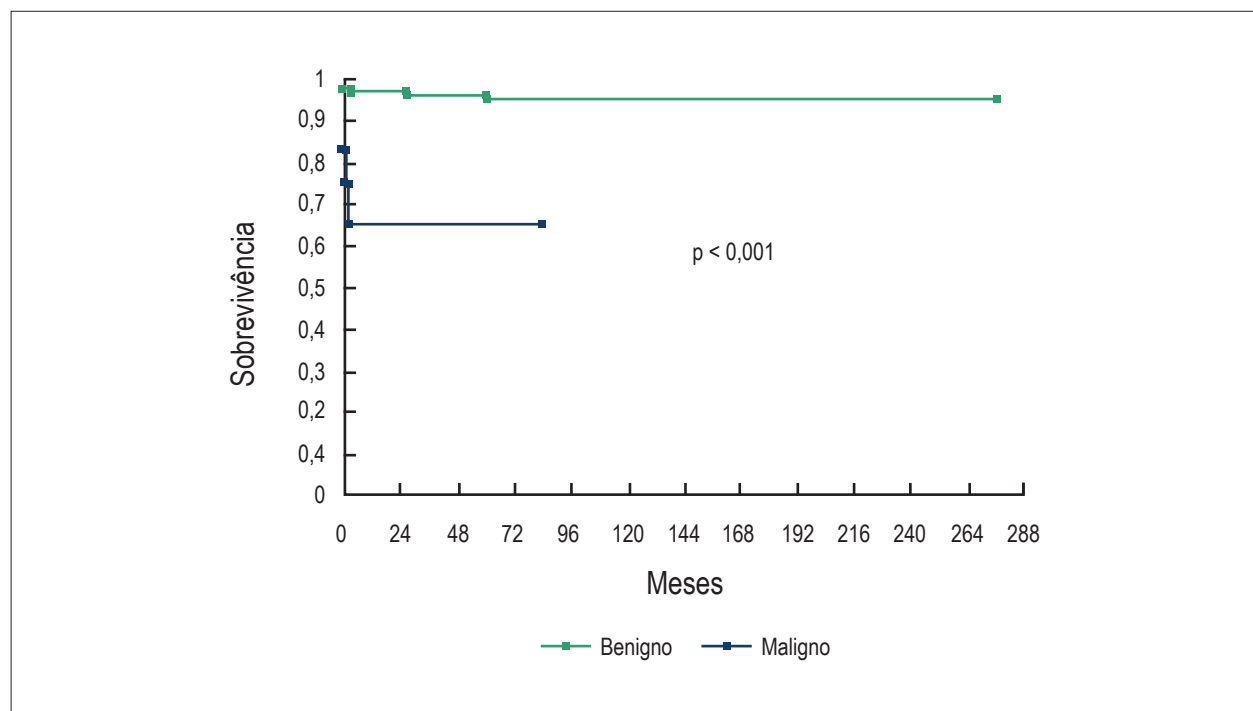


Figura 1 – O tipo histológico dos tumores se relacionou com maior mortalidade.

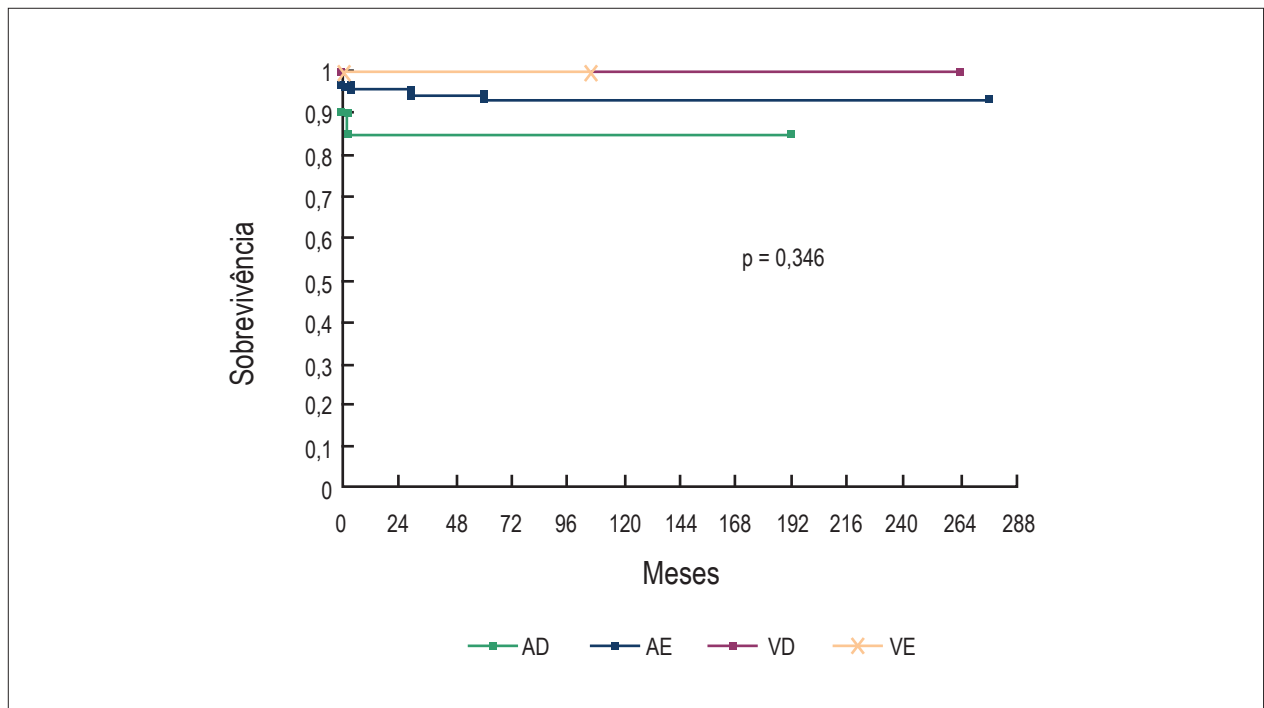


Figura 2 – O local de implantação dos tumores não interferiu com a sobrevivência (AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo).

Os acidentes tromboembólicos pré-operatórios ocorreram em 37 pacientes (19,8%) (Tabela 2), principalmente no sistema nervoso central (10,2%), mas também nas artérias coronárias (4,8%), nos membros inferiores (4,3%) e no território pulmonar (0,5%). O tamanho do tumor ( $p = 0,132$ ), fibrilação atrial pré-operatória ( $p = 0,206$ ) e o local de implantação ( $p = 0,121$ ) não foram associados com o evento embólico. No entanto, o tipo histológico foi preditor de eventos embólicos (osteossarcoma, angiossarcoma, fibroelastoma papilar e lipoma;  $p = 0,006$ ).

Durante o acompanhamento (média  $87 \pm 51,9$  meses) houve dois pacientes com ressecção do mixoma prévia que morreram 60 e 27 meses após a cirurgia de causa desconhecida e acidente vascular cerebral, respectivamente. A sobrevivência atuarial foi de 100%, 98,8% e 98,8% em 1, 5 e 10 anos respectivamente. Havia duas recorrências da mesma cavidade; uma recorrência de um mixoma atrial esquerdo 11,2 anos após a ressecção cirúrgica e um osteossarcoma atrial direito 11 meses depois da operação. Ambos foram operados e tiveram uma recuperação memorável. Um evento embólico neurológico foi observado em 27 meses de acompanhamento, mas não relacionado com a massa intracardíaca.

## Discussão

Neste estudo foi observado que o tipo histológico foi preditor de mortalidade e eventos embólicos.

Tumores malignos (sarcomas) foram preditores de mortalidade hospitalar. O angiossarcoma é o tumor cardíaco maligno mais

comum e é caracterizado pelo rápido crescimento, invasão local e metástase à distância com prognóstico reservado. Pacientes com sarcoma cardíaco não metastático indicado para ressecção completa experimentaram sobrevivência melhorada<sup>6</sup>. No entanto, as altas taxas globais de progressão da doença e mortalidade destacam a necessidade de tratamentos mais eficazes locais e sistêmicos que possam ser utilizados em conjunto com a cirurgia para melhorar os resultados nos pacientes<sup>7</sup>. Alguns autores recomendam, a fim de reduzir a mortalidade, a terapia multimodal (ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência ou tratamento com radiação). Eles alcançaram a sobrevivência razoável para pacientes com sarcomas cardíacos ressecados (média 47 meses). Os pacientes com recorrência local do tumor ou doença metastática podem ainda se beneficiar de um tratamento agressivo<sup>8</sup>.

Elbardissi e cols.<sup>5</sup> em 48 anos de experiência em 323 pacientes com tumores cardíacos primários descobriram que pacientes com tumores malignos têm um prognóstico sombrio, e apesar da quimioterapia agressiva adjuvante após ressecção, as taxas de sobrevivência média desses pacientes foram menos de 1 ano.

Observamos uma diminuição da mortalidade ao longo do tempo. No período entre 1980 e 1998 a mortalidade situou-se em 16%<sup>9</sup>. Naquela época, a grande maioria dos pacientes foi diagnosticada tardiamente e, com o advento do uso rotineiro de métodos adicionais, tais como a eco, complementada com ressonância magnética, o diagnóstico pode ser realizado mais cedo e evitar complicações. No período subsequente até 2004, a taxa de mortalidade caiu para 6%<sup>10</sup>. Neste estudo, a mortalidade hospitalar de 5,4% ainda é considerada elevada, embora se deva principalmente ao comportamento agressivo de tumores malignos.

Como foi escrito, a maioria dos tumores cardíacos é benigna e os mixomas cardíacos são os mais frequentes (mais de 70%). O mixoma é o tumor cardíaco mais prevalente na população adulta, predominando no sexo feminino, com uma aparência grossa gelatinosa e transparente. O mixoma geralmente é um tumor único, de preferência localizado no átrio esquerdo e inserido perto da fossa oval. São considerados tumores benignos, embora possam se comportar de forma maligna com recidiva local, invasão da parede torácica, e embolia<sup>11</sup>.

A apresentação clínica de tumores cardíacos é geralmente dividida em manifestações cardíacas, embólicas e sistêmicas, tais como febre, caquexia, artralgia, fenômeno de Raynaud, prurido e anemia, que são atribuídos à produção de determinadas citocinas, como a interleucina-6<sup>12</sup>, e sintomas relacionados com a metástase. Em nossa série, estavam presentes manifestações sistêmicas em 10,9% dos pacientes, e foram relatadas como febre (4,8%), anemia crônica (4%), perda de peso (1,6%) e artralgia (0,5%).

Apesar do fato de 72% dos nossos pacientes estarem assintomáticos, as manifestações cardíacas podem estar relacionadas ao tamanho do tumor, porque como eles crescem, podem progressivamente obstruir as câmaras cardíacas, se assemelhando a uma doença da válvula. Assim, a dispnéia pode ser seguida por outros sintomas de insuficiência cardíaca, como aconteceu na nossa série.

Para evitar complicações tais como obstrução intracavitária ou eventos embólicos, o tratamento eleito para tumores cardíacos primários é a ressecção<sup>13</sup>.

Os tumores cardíacos primários devem ser considerados como possível diagnóstico para todos os pacientes com embolização, embora em nossa casuística, registramos 12 pacientes (6,4%) com trombo semelhante a tumores cardíacos primários. A imagenologia cardíaca tem dificuldade em categorizar a massa intracardíaca e alguns pacientes podem ter sua massa classificada como trombo após avaliação patológica. Dois destes pacientes foram posteriormente diagnosticados como tendo síndrome antifosfolípidos. Há vários casos na literatura de trombo atrial e ventricular relacionado à síndrome antifosfolípidos se assemelhando a tumores cardíacos primários<sup>14</sup>. Outro estudo recente<sup>4</sup> encontrou uma prevalência de trombos cardíacos em 13 de 84 (15,4%) pacientes com tumores cardíacos. Eles mostraram massas trombóticas de idade variável, ocasionalmente com características de organização e camadas concêntricas fibrinosas típicas. Um caso mostrou evidência de calcificação periférica precoce. Nenhum dos casos conteve áreas que sugerissem mixoma residual ou outro tipo de neoplasia.

A maioria dos pacientes, em quem o tumor foi diagnosticado e com trombo por patologia confirmado posteriormente, pertencia a nossa série inicial em que o

diagnóstico foi estabelecido apenas pela ecocardiografia. Atualmente para todas as massas cardíacas usamos eco transtorácica, primeiro, seguida de eco transesofágica e ressonância para confirmar o diagnóstico.

A recorrência se desenvolve em cerca de 3% dos tumores, embora a taxa seja maior com mixomas cardíacos familiares. Nosso estudo mostrou a recorrência do tumor em dois casos. Um deles foi um mixoma 11 anos após o tratamento cirúrgico inicial. Observou-se em alguns que a recorrência cumulativa do mixoma foi de 13% e aumentou progressivamente até 4 anos após o qual, se registrou um baixo risco de recorrência do tumor. Não houve qualquer associação entre o método de excisão cirúrgica e a incidência de recidiva do tumor. Os pacientes que experimentaram uma recorrência do mixoma eram mais jovens do que aqueles nos quais isto não aconteceu (quer dizer 42 anos contra 57 anos). O local de recorrência foi o do tumor original em 81% dos casos. Estes autores recomendaram, com base em esta descoberta que todos os pacientes (pacientes especialmente mais jovens) que se submetem a ressecção do tumor devem ser seguidos de perto com ecocardiografia semestralmente nos quatro anos após a ressecção<sup>5</sup>.

### Conclusão

Nossa análise mostra que a maioria dos tumores estava localizada no lado esquerdo do coração, a maioria da massa intracardíaca é benigna e o mixoma é do tipo histológico mais comum. E também que o tipo histológico foi preditor de morte e eventos embólicos pré-operatórios, enquanto o local de implantação não tem qualquer relação com a mortalidade ou eventos embólicos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Dias RR; Análise e interpretação dos dados: Dias RR, Fernandes F, Ramires FJA; Redação do manuscrito: Dias RR, Fernandes F; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Mady C, Albuquerque CP, Jatene FB.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

---

## Referências

1. Silverman NA. Primary cardiac tumors. *Ann Surg.* 1980;191(2):127-38.
2. Garatti A, Nano G, Canziani A, Gagliardotto P, Mossuto E, Frigiola A, et al. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(3):825-31.
3. Roberts WC. Primary and secondary neoplasm of the heart. *Am J Cardiol.* 1997;80(5):671-82.
4. Strecker T, Rösch J, Weyand M, Agaimy A. Primary and metastatic cardiac tumors: imaging characteristics, surgical treatment, and histopathological spectrum: a 10-year-experience at a German heart center. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):436-43.
5. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. *Circulation.* 2008;118:(14 Suppl):S7-15.
6. Look Hong NJ, Pandalai PK, Hornick JL, Shekar PS, Harmon DC, Chen YL, et al. Cardiac angiosarcoma management and outcomes: 20-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(8):2707-15.
7. Truong PT, Jones SO, Martens B, Alexander C, Paquette M, Joe H, et al. Treatment and outcomes in adult patients with primary cardiac sarcoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(12):3358-65.
8. Bakaeen FG, Jaroszewski DE, Rice DC, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SS, et al. Outcomes after surgical resection of cardiac sarcoma in the multimodality treatment era. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1454-60.
9. Fernandes F, Soufen HN, Ianni BM, Arteaga E, Ramires FJ, Mady C. Primary neoplasms of the heart. Clinical and histological presentation of 50 cases. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(3):231-7.
10. Dias RR, Stolf NA, Malbouisson LM, Fernandes F, Ramirez FJ, Mady C, et al. Morbidity and embolic potential of left atrial cardiac tumors. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;54(6):400-3.
11. Bjessmo S, Ivert T. Cardiac myxoma: 40 years' experience in 63 patients. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(3):697-700.
12. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Embolic potential of cardiac tumors and outcome after resection: a case-control study. *Stroke.* 2009;40(1):156-62.
13. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Neme RO, Sevillano JF, Maiori ME, et al. Left ventricular thrombus mimicking primary cardiac tumor in a patient with primary antiphospholipid syndrome and recurrent systemic embolism. *Cardiol J.* 2009;16(6):560-3.
14. Cianciulli TF, Saccheri MC, Redruello HJ, Cosarinsky LA, Celano L, Trila CS, et al. Right atrial thrombus mimicking myxoma with pulmonary embolism in a patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2008;35(4):454-7.