

Artigo tipo “Case report”

Sarcoma Primário do Coração, numa mulher com cancro da mama metastizado

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante

Autor: Maria de Fátima Sousa e Santos

mfatimasanto@gmail.com

Orientador: Dr. Franklim Marques

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar / Centro Hospitalar do Porto

Universidade do Porto

Endereço: Largo Professor Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto.

Porto, Junho de 2011

Resumo

Os tumores cardíacos primários são raros, com uma incidência variando de 0,001% a 0,030%. Os tumores benignos representam 80% dos tumores primários cardíacos, sendo que 70% destes são mixomas. Os sarcomas representam 95% dos tumores malignos, os restantes 5% são linfomas e outros. As metástases cardíacas são muito mais comuns do que os tumores cardíacos primários.

Este estudo tem como objectivo a revisão dos sarcomas cardíacos primários, ilustrada com um caso clínico de uma mulher com cancro da mama metastizado e sarcoma cardíaco indiferenciado.

Os sarcomas, o maior grupo de tumores malignos primários do coração, têm origem mesenquimal. Estes podem surgir em qualquer parte do coração, sendo que os tipos mais comuns são os angiossarcomas, sarcoma indiferenciado, histiocitoma fibroso maligno (HFM) e leiomiossarcoma.

Os tumores cardíacos são muito variáveis na sua forma de apresentação. Podem apresentar-se com um ou mais dos sintomas da tríade clássica: sintomas cardíacos e sinais decorrentes da obstrução intracardíaca; sinais de embolização sistémica; e sintomas sistémicos ou constitucionais. As técnicas mais usadas no diagnóstico de lesões cardíacas incluem o ecocardiograma transtorácico e transesofágico, a ressonância magnética e tomografia computadorizada.

A terapêutica electiva para os sarcomas cardíacos inclui a excisão cirúrgica completa, se tecnicamente possível, radioterapia e/ou quimioterapia, esta última de preferência com as antraciclina, ifosfamida ou taxanos. O prognóstico após cirurgia geralmente é excelente nos tumores cardíacos benignos, mas é muito reservado nos malignos. Quase todos os tumores malignos primários do coração metastizados são rapidamente fatais.

Reportamos um caso recente do Centro Hospitalar do Porto-HSA. Doente de 58 anos com antecedentes de carcinoma ductal invasor da mama, com metastização tardia no pulmão, em remissão completa com quimioterapia e hormonoterapia de manutenção. Foi-lhe diagnosticado sarcoma indiferenciado do coração, tratada com ressecção cirúrgica, quimioterapia (doxorubicina lipossomica e ifosfamida) e radioterapia adjuvantes. Ainda está viva e com boa qualidade de vida 18 meses após diagnóstico.

Palavras Chave: Tumores Cardíacos Primários, Sarcomas, Quimioterapia, Radioterapia, Cirurgia, Cancro Mama, Metástases.

Abstract

Primary cardiac tumors are rare, with an incidence ranging from 0.001% to 0.030%. Benign tumors represent 80% of primary cardiac tumors and 70% are myxomas. Sarcomas account for 95% of malignant tumors, the other 5% are lymphomas and others. Metastases to the heart are far more common than primary cardiac tumors.

This study aims to revise the primary cardiac sarcomas, illustrated with a case study of a woman with metastatic breast cancer and cardiac undifferentiated sarcoma.

Sarcomas are the largest group of primary cardiac malignant neoplasms and have a mesenchymal origin. They can arise in any part of the heart, with the more common tumors being angiosarcomas, undifferentiated, malignant fibrous histiocytoma and leiomyosarcoma.

Cardiac tumors have many clinical presentations. Primary cardiac tumors can be presented with one or more symptoms of the classic triad of: cardiac symptoms and signs resulting from intracardiac obstruction; signs of systemic embolisation; and systemic or constitutional symptoms. They are diagnosed by the use of transthoracic and transoesophageal echocardiograms, MRI, and CT scan.

Elective cardiac sarcoma therapy includes complete surgical excision when possible, followed by radio and chemotherapeutic regimen, the latter preferably containing anthracyclines, ifosfamide, or taxanes.

The prognosis after surgery is usually excellent in the case of benign tumors, but the prognosis of malignant tumors remains dismal. Nearly all primary malignant tumors of the heart with metastases are rapidly fatal.

We report a recent case of Centro Hospitalar do Porto-HSA. A 58 year old woman with previous invasive ductal carcinoma of breast and late lung metastases, in complete remission with chemotherapy and hormonotherapy. She was diagnosed with undifferentiated sarcoma of the heart, treated with partial surgical excision, chemotherapy (liposomal doxorubicin and ifosfamide) and radiotherapy. The patient is alive, with good quality of life, 18 months after diagnosis.

Keywords: Primary cardiac tumors, Sarcomas, Chemotherapy, Radiotherapy, Surgery, Breast Cancer, Metastases.

Introdução

Os tumores cardíacos primários são raros, com uma incidência variando de 0,001% a 0,030%.¹ Os tumores benignos representam 80% dos tumores primários cardíacos, sendo que 70% destes são mixomas. Os sarcomas representam 95% dos tumores malignos, os restantes 5% são linfomas e outros.¹ As metástases cardíacas são muito mais comuns do que os tumores primários.² Os sarcomas cardíacos são tumores altamente agressivos e a sobrevivência é geralmente menos de nove meses, mesmo com cirurgia e quimio-radioterapia adjuvante. Reportamos um caso recente do Centro Hospitalar do Porto-HSA. Doente com antecedentes de carcinoma ductal invasor da mama, metastizado no pulmão, em remissão completa com quimioterapia e em hormonoterapia de manutenção, foi-lhe diagnosticado sarcoma indiferenciado do coração. Doente viva e com boa qualidade de vida 18 meses após diagnóstico do sarcoma do coração.

Caso Clínico

Mulher de 58 anos seguida no Centro Hospital do Porto-HSA desde 1997 por um carcinoma ductal invasor da mama esquerda. Realizou mastectomia radical modificada à esquerda em 6 de Fevereiro de 1997. O exame anatomopatológico revelou carcinoma ductal invasor. Estadiado como pT1 N1 M0 Gx, com receptores de estrogénios positivos em 40%. Fez

quimioterapia com protocolo FEC x 6 (Fluoracilo, Epirrubicina e Ciclofosfamida) que terminou a 4 de Julho de 1997. Durante 5 anos fez hormonoterapia adjuvante com Tamoxifeno, que terminou em Fevereiro de 2002. Após seguimento de 11 anos no Serviço de Oncologia, teve alta da consulta em 8 Fevereiro de 2008 sem evidência de recidiva. Em Maio de 2008 é readmitida por recidiva pulmonar confirmada por biópsia. Iniciou quimioterapia a 25 Maio de 2008 com Docetaxel e Capecitabina, completou 8 ciclos a 21 de Outubro de 2008. Nesta altura iniciou hormonoterapia com Letrozole, que mantém actualmente.

A 12 de Dezembro de 2009 iniciou quadro de tosse com expectoração purulenta associada a dispneia ligeira, compatíveis com infecção respiratória. Medicada com Levofloxacina e Claritromicina. Após o término da antibioterapia aparecimento de artralgias nos cotovelos, pulsos e tornozelos, astenia, febre baixa e edemas dos membros inferiores, mãos e órbitas. Iniciou diurético da ansa, com resolução parcial dos edemas. Por manutenção da febre (38,5°C), a 29 de Dezembro de 2009 é internada. No exame objectivo, além de edemas ligeiros dos membros inferiores, não apresentava alterações de relevo. A radiografia do tórax mostrava proeminência do bordo da aurícula esquerda (AE) e o ecocardiograma transtorácico (Eco TT) volumosa massa

heterogénea, que fazia corpo com a parede lateral da AE, com 36 x 47 mm. Aparelho valvular mitral, aórtico e tricúspide sem alterações. Boa função sistólica global biventricular. Sem derrame pericárdico. O ecocardiograma transesofágico (Eco TE) confirmou massa na AE, de 40 x 40 mm, com ecoestrutura heterogénea, de contornos mal definidos, insinuando-se para a válvula mitral (VM) e condicionando alguma restrição ao fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo (VE). A doente foi operada no Serviço de Cirurgia Torácica do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, com exérese parcial da lesão, seguida de melhoria clínica significativa. O exame anatomopatológico revelou sarcoma indiferenciado primário do coração. O ecocardiograma pós-operatório revelava massa residual na AE com 30 x 17 mm. A TC toraco-abdominal-pélvica, de estadiamento, apenas mostrava a massa na AE com 54 mm.

Em Fevereiro de 2010 iniciou quimioterapia com doxorubicina lipossómica e ifosfamida. Terminou 6 ciclos em Junho de 2010 com boa tolerância clínica e laboratorial, com ligeira diminuição do tamanho da lesão (estabilização pelos critérios RECIST). Em Julho de 2010 fez radioterapia da lesão cardíaca no Serviço de Radioterapia do IPO-Porto na dose total de 50 Gy em 25 fracções.

Mantém-se clinicamente bem e com a doença estabilizada a nível de meios de imagem, com 18 meses de seguimento.

Clínica dos Tumores do Coração

Os tumores cardíacos são muito variáveis na sua forma de apresentação clínica⁴, podendo ser assintomáticos em cerca de 12% dos casos e detectados de modo acidental durante a avaliação de uma condição médica independente.³ Podem apresentar-se com um ou mais dos sintomas da tríade clássica: sintomas cardíacos e sinais decorrentes da obstrução intracardíaca; sinais de embolização sistémica; e sintomas sistémicos ou constitucionais.^{3,5}

Dispneia e ortopneia decorrentes da hipertensão venosa/edema pulmonares são os sintomas mais comuns.^{4,6} Episódios de pré-síncope ou síncope também são comuns devido ao efeito de massa na válvula mitral, que promove uma diminuição do influxo do ventrículo esquerdo e consequentemente diminuição do débito cardíaco, típico nos tumores da aurícula esquerda.⁴ No caso de doença maligna, pode haver invasão directa do miocárdio, causando arritmias cardíacas ou bloqueios do ritmo e derrame pericárdico, que pode progredir para tamponamento com risco de vida.⁶ Angina de peito, hemoptise e claudicação dos membros inferiores têm sido relatadas.⁴ A posição do corpo pode influenciar a severidade dos sintomas devido ao

movimento do tumor dentro das câmaras cardíacas. Ao exame objectivo podem ser ouvidos sopros, os mais comuns são os sopros sistólico ou diastólico mitral, que normalmente variam de acordo com a respiração ou a posição do corpo.⁷ O característico *plop tumoral* pode ser ouvido após o segundo som cardíaco e pode ser confundido com o terceiro som cardíaco ou o estalido de abertura da válvula mitral.⁶

Os tumores primários do coração devem ser considerados nos diagnósticos diferenciais da doença valvular, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Um nível elevado de suspeita é necessário para fazer o seu diagnóstico.²

Eventos embólicos podem apresentar-se na forma de enfarte agudo do miocárdio, embolização da artéria retiniana e embolização das artérias periféricas.⁴

As manifestações sistémicas surgem na forma de febre, artralgia, perda de peso, fadiga e podem simular quadros de endocardite infecciosa, doenças do colágeno, e outras doenças malignas.^{3,5,8}

Os exames laboratoriais podem revelar anemia (geralmente hemolítica) ou eritrocitose, leucocitose, trombocitopenia, elevação dos níveis de imunoglobulinas e aumento da velocidade de sedimentação (VS) e PCR.⁷

Diagnóstico

As técnicas mais usadas na avaliação de lesões cardíacas incluem a radiografia de tórax, Eco-TT e Eco-TE, ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC).^{2,4}

A radiografia de tórax pode mostrar lesões cardíacas grandes sob a forma de alargamento da silhueta cardíaca ou alargamento do mediastino. Fibromas cardíacos podem mostrar calcificações no raios-X.^{9,10}

O Eco-TT permite avaliar a localização, tamanho, forma, aderências e mobilidade do tumor¹¹, além de identificar o envolvimento das válvulas e sua competência, função ventricular, espessamento pericárdico e massas intracavitárias interferindo com o fluxo de sangue.^{9,10} O despiste de lesões nas cavidades cardíacas é feito com elevada precisão, com uma taxa de detecção de 95,2%.⁶ O Eco-TE pode ajudar em casos de dúvida, quando as imagens do Eco-TT são de má qualidade e deve ser feito antes da ressecção cirúrgica.^{4,6}

A TC com contraste, é um bom meio de imagem com um alto grau de resolução e ajuda na caracterização do tumor.^{2,7} Embora os tumores cardíacos sejam geralmente diagnosticados pela ecocardiografia ou TC, a RM é um meio de imagem não invasivo superior em vários aspectos.⁷ Esta fornece maior qualidade de imagem na localização

do tumor, permite a diferenciação morfológica entre o tumor e tecidos adjacentes e os efeitos sobre estes.¹² Métodos de exploração com radionuclídeos usando isótopos de tecnécio, gálio ou de tálio têm sido descritos.

Todas estas técnicas de imagem mostram com precisão o tumor e muitas vezes evitam a necessidade de cateterismo/angiografia com potencial de embolização tumoral.^{6,13}

Para além dos habituais exames de rotina pré-operatórios de uma cirurgia cardíaca, devem realizar-se exames para o estadiamento da neoplasia.⁴ A angiografia coronária está preconizada para todos os doentes com mais de 40 anos de idade, com factores de risco de doença arterial coronária ou se existe um potencial envolvimento das coronárias. Quando se suspeita de uma neoplasia a discussão multidisciplinar facilita a formulação de um plano global de tratamento.⁴

O diagnóstico definitivo requer o exame patológico do tecido tumoral obtido por biópsia via transtorácica, transvenosa ou cirurgia aberta.¹⁴ A biópsia transvenosa guiada por Eco-TE é possível para os tumores do lado direito e é recomendada para lesões irressecáveis para decisão terapêutica.⁴

Tumores Primários Benignos

Mixomas Auriculares – Os mixomas auriculares representam cerca de 50% de

todos os tumores primários do coração.¹⁵ Ocorrem com maior frequência da terceira à sexta década de vida^{6,16} e em cerca de 90% localizam-se na AE, onde geralmente estão ligados ao septo auricular ou adjacentes à fossa ovalis.⁶ Os restantes ocorrem na aurícula direita (AD) ou, mais raramente, nos ventrículos. Os mixomas são mais comuns em mulheres, com uma razão 2:1 em relação ao homem.⁶ Podem apresentar-se como embolia sistémica (cerebral ou periférica) ou sintomas devido à obstrução da VM. Alguns doentes apresentam sintomas constitucionais e a VS está muitas vezes elevada.⁶

“Síndromes Mixoma” são distúrbios genéticos, que devem ser suspeitados em doentes com menos de 40 anos que apresentam múltiplos mixomas cardíacos. Estes podem incluir mixomas biauriculares, ventriculares e recorrentes e estão geralmente associados a nevos azuis, lentiginose cutânea, tumores periféricos e neoplasias endócrinas.⁶ Estes síndromes incluem o LAMB (lentigo, mixomas auriculares, mixomas mucocutâneos e nevos azuis), NAME (nevos, mixomas auriculares, neurofibroma mixóide e efélides) e a síndrome de Carney (mixomas auriculares, cutâneos e mamários, lentigos, nevos azuis, doenças endócrinas e tumores testiculares). Se diagnosticado, todos os familiares de

primeiro grau devem ser rastreados para a condição.^{6,17,18}

Estruturalmente, a maioria dos mixomas possuem uma haste, são gelatinosos, têm uma base ampla, a superfície pode ser friável ou vilosa e podem haver diferentes consistências no mesmo mixoma, incluindo áreas hemorrágicas ou císticas.^{6,17,19}

O diagnóstico de mixoma cardíaco requer ressecção imediata, devido ao risco de embolização em cerca de um terço dos doentes e risco de morte súbita.⁶ Não existem fortes evidências da altura ideal para a ressecção. A conduta de rotina na prática clínica é ressecção imediata após o diagnóstico.⁶ O resultado cirúrgico geralmente é bom, com uma taxa de sobrevivência aos 20 anos de 85%. No entanto, há uma taxa de recorrência de cerca de 5% após a cirurgia, pelo que é necessário um acompanhamento periódico.^{5,6}

Fibroelastoma Papilar - Os fibroelastomas papilares são raros e representam menos de 10% de todos os tumores cardíacos primários nas séries de autópsia.⁶ Estes são os tumores valvulares mais comuns e o terceiro mais comum dos tumores cardíacos primários. Os fibroelastomas papilares ocorrem predominantemente no sexo masculino, com idade média ao diagnóstico de 60 anos.⁶ Embora a história natural destes tumores não seja totalmente conhecida, têm sido observados casos que se desenvolvem

por longos períodos, variando de 6 meses a 15 anos.^{20,21}

Em cerca de 90% dos casos originam-se nas válvulas cardíacas, geralmente no lado esquerdo do coração, aproximadamente 36% na válvula aórtica e 29% na válvula mitral.^{22,23} Outros locais incluem o orifício do seio coronário, endocárdio ventricular direito, septo ventricular e adjacentes aos tratos de saída.⁶

A maioria dos fibroelastomas papilares são solitários, sendo múltiplos em <10% dos doentes e geralmente têm menos de 20 mm no seu maior diâmetro.⁶ Histologicamente têm aparência de anêmonas do mar, com múltiplas folhas papilares emergindo da haste central.^{20,24} Os fibroelastomas papilares raramente causam disfunção valvular. Os tumores do lado esquerdo podem causar sintomas graves que incluem angina de peito, acidentes isquêmicos transitórios e morte súbita.⁶ Embora a embolização tumoral possa ser responsável pelos eventos neurológicos centrais, é possível que o tumor sirva como um nicho para a formação de coágulos que podem posteriormente embolizar.^{25,26}

Normalmente é possível distinguir os mixomas dos fibroelastomas pela sua localização, estando os primeiros ligados ao septo auricular e os segundos laterais às válvulas.^{6,27} O tamanho da lesão nem sempre se correlaciona com o risco de

desenvolver morbidades e pode não haver sinais de alerta antes de um evento sério. A remoção cirúrgica deve ser considerada.^{28,29}

Rabdomiomas – Os rabdomiomas ocorrem quase exclusivamente em crianças, geralmente antes do primeiro ano de idade e são a neoplasia cardíaca primária mais comum em crianças.⁶ Geralmente localizam-se nas paredes ventriculares ou nas válvulas auriculo-ventriculares.³⁰ Microscopicamente são formados por fibras musculares estriadas com características típicas dos miócitos. Os sintomas podem resultar de arritmias ou complicações mecânicas devido à obstrução do fluxo de sangue no coração.⁶ A maioria regride espontaneamente.³¹

Fibromas – Os fibromas são os segundos tumores cardíacos mais comuns em idade pediátrica. Podem também ocorrer em adultos. Geralmente surgem no músculo ventricular.⁶ Histologicamente, têm características de fibroblastos, não têm cápsula e podem dar uma falsa aparência de infiltração miocárdica maligna, devido a áreas de miocárdio aprisionadas no seu interior.^{6,31} Os sintomas são devidos a alterações da condução, podendo resultar em morte súbita; e obstrução mecânica do fluxo sanguíneo intra-cardíaco, que pode levar a insuficiência cardíaca congestiva.⁶ Os fibromas não regredem espontaneamente e muitas vezes requerem ressecção.¹⁷

Lipomas - Os lipomas caracterizam-se por uma acumulação benigna de adipócitos, podendo ocorrer em qualquer lugar do coração. O tamanho varia de poucos centímetros a quilogramas.⁶ Os sintomas, quando ocorrem, são devido a arritmias e bloqueio da condução ou dor anginosa devido à compressão das artérias coronárias.^{32,33} Estes tumores tendem a aumentar progressivamente e, quando sintomáticos, requerem ressecção.⁶

Hipertrofia Septal Lipomatosa - A hipertrofia septal lipomatosa é devida a elevado crescimento de adipócitos apenas no septo interauricular.⁶ Encontrados principalmente em doentes idosos e obesos, não é um verdadeiro tumor cardíaco.³⁴ O acúmulo de gordura pode resultar em arritmias auriculares ou alterações da condução auriculo-ventricular.⁶ Na ausência de sintomas não é necessário tratamento.³⁵

Tumores Primários Malignos

Os sarcomas são o maior grupo de tumores malignos primários do coração e têm origem mesenquimal.² Estes podem surgir em qualquer parte do coração, sendo que os tipos mais comuns são os angiossarcomas, sarcoma indiferenciado, histiocitoma fibroso maligno (HFM) e leiomiossarcoma.⁴

A hipótese histogenética clássica presume que a maioria dos sarcomas cardíacos derivam das células mesenquimais

pluripotentes.³⁶ Actualmente, a histogênese molecular dos sarcomas cardíacos é pouco conhecida e não têm nenhuma mutação genética específica.³⁶ Mutação K-ras e a ausência de mutações do gene p53 foram relatadas em três casos de angiossarcomas e dois casos de rabdomyosarcomas cardíacos.³⁷ Naka e colaboradores³⁸ relataram mutações p53 em dois angiossarcomas cardíacos primários. Os sarcomas sinoviais normalmente apresentam a translocação t(X;18; p21.2;q11.2), resultando principalmente na transcrição da fusão SS18-SSX1.³⁹

Os sarcomas cardíacos podem surgir em qualquer idade, geralmente na quarta década⁹, sem predominância de sexo.³⁶ Ao diagnóstico, a maioria dos doentes estão sintomáticos e dois terços encontram-se na classe III/IV da New York Heart Association, sistema de classificação funcional da insuficiência cardíaca.³⁶ Um terço dos doentes com sarcomas cardíacos primários tem metástases na altura do diagnóstico.⁴⁰ Os sintomas dependem das estruturas ou câmaras cardíacas envolvidas pelo tumor.³⁶

Embora possam ocorrer em qualquer câmara do coração, 50% dos sarcomas cardíacos estão localizados na AE (75% dos leiomyosarcomas⁴¹ e 81% dos sarcomas indiferenciados⁴²). Os osteosarcomas cardíacos⁴³ e os sarcomas mesenquimatosos

malignos⁴⁴ também se originam geralmente na AE. O angiossarcoma é geralmente observado na AD de homens.^{36,45,46} Os sintomas incluem dispneia, edema pulmonar, hepatomegalia, esplenomegalia e ascite.³⁶ Devido à propensão do angiossarcoma cardíaco à invasão, constrição pericárdica e tamponamento cardíaco são frequentes, assim como metástases pulmonares, ósseas, fígado e baço.⁴⁵ O rabdomyosarcoma pode invadir todo o miocárdio, principalmente em crianças do sexo masculino.⁴⁷ Finalmente, os lipossarcomas podem envolver ambas as aurículas.^{36,48}

É necessário um estudo exaustivo da peça cirúrgica em caso de suspeita de sarcoma cardíaco, para alcançar um correcto diagnóstico e classificação. De todas as áreas que aparecem macroscopicamente heterogêneas devem ser colhidas amostras e examinadas microscopicamente.³⁶ Um cuidadoso estudo imuno-histoquímico é útil para chegar a um diagnóstico correcto, em especial, nos sarcomas cardíacos diferenciados.³⁶

Angiossarcomas – O angiossarcoma é o tumor maligno mais frequente do coração, ocorrendo em 75% no coração direito.² Este é mais comum em homens e está associado a um resultado desfavorável.^{2,49,50} As lesões podem ser grandes, substituindo a parede auricular e estendendo-se para dentro da

câmara, podendo ocasionalmente preenchê-la quase por completo. Os angiossarcomas podem invadir a veia cava, a válvula tricúspide e o pericárdio.⁶ Obstrução do fluxo, insuficiência cardíaca direita e invasão pericárdica extensa são complicações comuns. A maioria destes tumores já está metastizado para o pulmão, fígado e cérebro no momento do diagnóstico.² Macroscopicamente, apresentam uma coloração cinza-acastanhado com áreas hemorrágicas. Em dois terços dos casos, o angiossarcoma é microscopicamente caracterizado pela diferenciação vascular com canais cobertos por células endoteliais exibindo atípia acentuada. Estruturas papilares endoteliais também podem ser observadas. Áreas sólidas de células fusiformes ou epitelióides com vacúolos contendo eritrócitos podem ser detectadas.³⁶ Atípias e mitoses são fundamentais no diagnóstico diferencial com outros tumores que partilham uma diferenciação vascular, como o hemangioma e hemangioendotelioma.³⁶ Em alguns casos, o padrão das células fusiformes nas áreas angiossarcomatosas permite a diferenciação daquelas presentes no fibrossarcoma, HFM e o sarcoma de Kaposi.³⁶ A imunodeteção do fator VIII ou células neoplásicas CD34 positivas representam marcadores úteis de diferenciação endotelial, além disso, citoqueratinas pode ser difusamente

positivas nas áreas epitelióides do angiossarcoma.^{36,51}

Sem ressecção cirúrgica, 90% dos doentes morrem 9-12 meses após o diagnóstico.² O tratamento, com quimioterapia ou radioterapia, é muito pouco eficaz no alívio dos sintomas e a ressecção completa do tumor raramente é possível. A sobrevivência longa dos doentes tratados cirurgicamente é rara.⁶

HFM pleomórfico/Sarcoma indiferenciado – Um sarcoma cardíaco, sem padrão histológico específico, é classificado como indiferenciado.³⁶ Actualmente, o sarcoma indiferenciado é considerado sinónimo de HFM pleomórfico.⁵² Este é um tumor extremamente raro que se origina a partir de fibroblastos ou histioblastos.^{2,9} HFM ocorre geralmente na AE e muitas vezes imita o mixoma. Envolvimento valvular tem sido relatado em cerca de 50% dos casos e invasão do pericárdio ocorre raramente. A tendência de metastização precoce não é tão proeminente como nos angiossarcomas e estes doentes muitas vezes morrem de doença local cardíaca antes do desenvolvimento de metástases. HFM tem sido associado com insuficiência cardíaca aguda e o doente pode apresentar hipotensão e edema periférico.²

Macroscopicamente, apresentam uma coloração branco-amarelado com áreas de necrose e extensa infiltração do miocárdio e

estruturas cardíacas. Microscopicamente, estes tumores têm uma aparência heterogénea e celularidade variável, com áreas alternadas de células fusiformes e epitelióides, às vezes com abundante citoplasma eosinofílico e células gigantes intercaladas. A presença de arranjo estoriforme, marcado pleomorfismo, alta actividade mitótica e focos de necrose são normalmente observados.³⁶ Em alguns casos, os sarcomas indiferenciados são caracterizados pela presença de células pequenas, com características fenotípicas e ultra-estruturais de células mesenquimais embrionárias ou primordiais e nenhuma diferenciação mais é reconhecida.^{36,53} A diferenciação condromatosa também pode ser detectada no HFM, mas o termo condrossarcoma não é mais usado na classificação de sarcomas cardíacos e um diagnóstico de HFM com elementos heterólogos é preferível.³⁶ No entanto, o reconhecimento do tecido cartilaginoso maduro num tumor cardíaco é diagnóstico de malignidade.³⁶ O achado de verdadeiros osteossarcomas primitivos do coração é debatido. Quando áreas osteossarcomatosas estão presentes, o diagnóstico de MFH com diferenciação óssea é preferido.³⁶ O sarcoma indiferenciado deve ser distinguido do rabdomyosarcoma embrionário e do carcinoma de pequenas células metastático. A imunohistoquímica é crucial, sendo os

marcadores epiteliais, neurais ou endoteliais geralmente negativos e a vimentina tipicamente positivo. Os sarcomas indiferenciados de alto grau podem apresentar áreas focais positivas para actina do muscular liso (α -SMA).³⁶

A ressecção completa seguida por quimioterapia adjuvante pode melhorar a sobrevivência nestes casos. O tumor é amplo e frequentemente estende-se à parede anterior da AE. A dificuldade em expor a porção posterior do coração é o principal desafio na ressecção desses tumores. A sobrevivência depende da ressecção cirúrgica agressiva seguida de terapia sistémica efectiva.²

Leiomiossarcoma – Os leiomiossarcomas primários do coração são extremamente raros e correspondem a menos de 0,25% de todos os tumores cardíacos primários.⁶ Têm sido descritos em todas as câmaras cardíacas³⁶, são geralmente encontrados na AE⁶, podendo imitar mixossarcoma.⁵⁴ Os leiomiossarcoma apresentam-se fenotípica e ultra-estruturalmente com uma diferenciação do tipo músculo liso.³⁶ Estes tumores são altamente agressivos, com disseminação sistémica, recorrência local precoce e localmente invasivos.⁶

Microscopicamente caracterizam-se pela presença de células fusiformes atípicas, com característico núcleo em forma de charuto e muitas vezes vacúolos intracitoplasmáticos

Ácido Periódico de Schiff-positivos (PAS+). Áreas pleomórficas, necrose e células multinucleadas podem ser encontradas.³⁶ A imunocoloração para desmina e α -SMA são geralmente difusamente positivo, enquanto marcadores epiteliais, vasculares e neurais são negativos.⁵⁵

A ressecção cirúrgica é geralmente paliativa. Ressecção ampla seguida de quimioterapia pode melhorar o prognóstico.⁶

Rabdomiossarcoma - Por definição, um tumor maligno com diferenciação de músculo estriado.³⁶ Ao contrário dos rabdomiossarcomas extracardíacos, os cardíacos são quase sempre do tipo embrionário e ocorrem em crianças ou jovens.³⁶ Estes tumores ocorrem igualmente em ambos os sexos e são multicêntricos em cerca de 60% dos doentes. Os doentes muitas vezes apresentam sintomas inespecíficos.⁶ Geralmente originam-se na parede ventricular e raramente no miocárdio auricular³⁶, mas podem ocorrer em qualquer câmara cardíaca. Geralmente são volumosos e invasivos, crescem rapidamente e muitas vezes invadem o pericárdio no momento do diagnóstico.⁶

Microscopicamente são compostos por células pequenas com a presença de rabiomioblastos.³⁶ A coloração com Tricrómio de Masson revela células estriadas características e a imunomarcção com desmina positiva ajuda no correcto

diagnóstico.⁵⁶ Os rabdomiossarcomas podem expressar outros marcadores de músculo, incluindo miogenina, mioD1, actina sarcomérica, actina músculo específico e mioglobina.^{57,58}

A ressecção cirúrgica de tumores pequenos é muitas vezes tentada, mas devido à invasão local e à distância, à má resposta à radioterapia e quimioterapia, o prognóstico é reservado.⁶

Fibrossarcoma e Mixofibrossarcoma – O fibrossarcoma por definição, é composto microscopicamente por células alongadas atípicas tipo fibroblasto com colágeno intercalado e um padrão clássico em espinha-de-peixe.³⁶ Frequentemente têm origem na AE, ocorrendo principalmente em mulheres jovens.^{9,36}

O mixofibrossarcoma, antes considerado uma variante mixóide da HFM, foi transferido para o grupo fibroblásticos, sendo considerada uma variante do fibrossarcoma.³⁶ Mixofibrossarcoma é caracterizado por um amplo espectro de aparências microscópicas, com áreas de hipocelularidade com células fusiformes hipercromáticas, matriz mixóide abundante, vasos proeminentes, alongados e curvilíneos de paredes finas, alternadas com áreas hipercelulares, mostrando um padrão em espinha-de-peixe, semelhante ao fibrossarcoma clássico. Quando as áreas hipocelulares mixóides são difusas, o

diagnóstico diferencial de mixoma cardíaco pode ser difícil. Uma análise exaustiva é necessária para reconhecer a presença de áreas com atípias nucleares e mitoses. A ausência de estruturas mixomatosas típicas em anel, também é um requisito para um diagnóstico correcto do mixossarcoma.³⁶

Sarcoma Sinovial - O sarcoma sinovial é um tumor maligno bifásico normalmente localizado nas aurículas ou na superfície do pericárdio. No coração, a variante monofásica do sarcoma sinovial é mais comum.³⁶

O diagnóstico diferencial entre mesotelioma maligno e sarcoma sinovial pode ser desafiador com base em aspectos morfológicos e imunofenotípicos, pois ambos são positivos para citoqueratinas, calretinina e vimentina.³⁶ No entanto, esta distinção pode ser alcançada considerando que mesotelioma maligno não ocorre nas aurículas e, geralmente, infiltra-se no coração, enquanto o sarcoma sinovial geralmente é localizado e aparece como uma massa circunscrita.³⁶ O sarcoma sinovial também deve ser diferenciado do tumor fibroso solitário, que geralmente expressa CD34.

O Sarcoma Sinovial normalmente apresenta a translocação t(X;18; p21.2;q11.2), resultando principalmente na transcrição da fusão SS18-SSX1.³⁹ Este recurso citogenético representa uma ferramenta útil para o

diagnóstico e pode ser detectada por meio da transcrição reversa - reacção em cadeia da polimerase (PCR) ou fluorescência em técnicas de hibridização in situ (FISH).³⁶

Lipossarcomas - Estes tumores são muito raros e não são representados na maioria das séries cirúrgicas. Macroscopicamente, são tumores volumosos, atingindo os 10 cm. Histologicamente são semelhantes aos dos tecidos moles extracardíacos, com regiões celulares pleiomórficas lembrando HFM ou fibrossarcoma e lipoblastos com múltiplos vacúolos projectando-se no núcleo celular.⁴

Linfomas - Linfomas cardíacos primários (LCP) representam 1,3% dos tumores cardíacos primários e 0,5% dos linfomas extranodais.² Normalmente, o linfoma é mais comum em doentes imunocomprometidos, como HIV-positivo.⁵⁹ LCP é muito raro e tem sintomas variáveis no momento da apresentação. Sinais e sintomas iniciais incluem dispneia, palpitações, dor torácica, síncope, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva ou derrame pericárdico.² A resposta à radioterapia e quimioterapia é modesta. Em caso de linfoma não ressecável, a redução de tamanho do tumor seguida de quimioterapia e radioterapia podem aliviar os sintomas de obstrução e prolongar a sobrevivência. Para o estadio I do linfoma não-Hodgkin, ensaios clínicos randomizados apoiam o uso da quimio-

terapia isolada ou um curso breve de quimioterapia (baseada nas antraciclinas), seguido de radioterapia do campo.² Nakagawa e colaboradores⁶⁰ recomendam o uso do anticorpo monoclonal CD20 (rituximab) para LCP não Hodgkin de células B, expressando as moléculas CD20.

Metástases Cardíacas

As neoplasias secundárias do coração são 20-40 vezes mais comuns do que neoplasias primárias.^{2,3,61} Metástases cardíacas geralmente envolvem várias áreas do miocárdio.²⁰ Em muitos tipos de tumor, tais como mama, pulmão, linfoma, melanoma e sarcomas, tem sido descrito metastização para coração.^{20,62,63} As vias mais comuns de disseminação, especialmente para sarcomas, melanoma e carcinoma broncogénico, são hematogena via artérias coronárias; via linfática; ou por extensão directa de tumores adjacentes como pulmão, mama, esôfago, tímo, bem como tumores subdiafragmáticos expandindo-se através da veia cava.² Os tumores subdiafragmáticos com metástases cardíacas são mais frequentemente os carcinomas renais, embora os tumores hepáticos, adrenais e ginecológicos sejam ocasionalmente relatados. Até 10% dos carcinomas de células renais invadem a veia cava inferior e quase 40% desses atingem a AD.^{2,64} A abordagem cirúrgica em doentes com doença metastática é limitada a

medidas paliativas, para alívio de sintomas como o derrame pericárdico ou tamponamento cardíaco. A maioria destes doentes têm doença disseminada com expectativa de vida limitada.^{2,63}

Tratamento e Prognóstico

A terapia padrão para doentes elegíveis com sarcoma cardíaco sem metástases ao diagnóstico é a remoção cirúrgica completa do tumor. Uma ressecção cirúrgica completa é muitas vezes difícil por invasão difusa das estruturas cardíacas, ou localização do tumor nos locais anatómicos que exigem uma reconstrução extremamente complexa.³⁶ Enxertos pericardíacos são usados para substituir o tecido removido da parede auricular ou grandes segmentos de veias e às vezes a substituição de válvula é também necessária.⁶⁵⁻⁶⁷ Se a ressecção cirúrgica completa é impossível, mais de 90% dos doentes morrem dentro de um ano, apesar da terapia não cirúrgica.⁶⁸ Numa série de 34 casos da Clínica Mayo, a sobrevivência média geral foi de 17 meses para os doentes com excisão cirúrgica completa, 6 meses para aqueles em que a remoção completa do tumor não pôde ser realizada e a diferença foi estatisticamente significativa.⁶⁹ Finalmente, o transplante cardíaco pode ser considerado, pois evidência de benefício a longo prazo em doentes selecionados tem sido reportada.^{70,71}

Não existe acordo geral sobre a eficácia de terapias não cirúrgicas para sarcomas cardíacos.³⁶ A quimioterapia após ressecção cirúrgica é recomendada, mesmo quando a peça cirúrgica tem margens livres.⁶⁶ Alguns autores não encontraram prova do benefício da quimioterapia adjuvante.⁷² Face à ausência de ensaios clínicos específicos, os protocolos de quimioterapia são baseados nos protocolos dos sarcomas de tecidos moles extracardíacos.³⁶ O regime mais comum é a combinação de doxorubicina e ifosfamida ou antraciclina isolada.⁷³ Recentemente têm sido descritos resultados promissores com gemcitabina⁷⁴, gemcitabina combinada com docetaxel⁷⁵ e paclitaxel⁷⁶. A radioterapia pós-operatória é um adjuvante efetivo na excisão não completa de sarcomas dos tecidos moles extracardíacos.⁷⁷ O seu valor no tratamento de sarcomas cardíacos é limitado pela sensibilidade do coração à radiação. A exposição da parede ventricular a uma dose radical de radiação pode causar cardiomiopatia grave e/ou pericardite crónica.^{36,66} Portanto o seu papel no tratamento dos tumores cardíacos continua incerto.³⁶

O prognóstico geral para os sarcomas primários do coração continua a ser reservado, com sobrevivência média de 16,5 e 9,6 meses em duas séries de 24 e 17 casos, respectivamente.^{40,78}

Discussão e Conclusão

Doente de 58 anos com antecedentes de carcinoma ductal invasor da mama há 12 anos, tratada com cirurgia, quimioterapia, radioterapia e hormonoterapia. Metastização pulmonar passados 11 anos e remissão completa com quimioterapia e hormonoterapia. Em 2009 quadro de artralguas nos cotovelos, pulsos e tornozelos, astenia, febre baixa e edemas dos membros inferiores, mãos e órbitas. A investigação revela massa auricular esquerda. Face aos seus antecedentes, faz cirurgia cardíaca de urgência com a hipótese de metastização do cancro da mama na aurícula esquerda. O exame anatomopatológico revelou sarcoma indiferenciado primário do coração. O estadiamento com TC toraco-abdominal-pélvica, apenas revelou a massa residual na AE com 54 mm. Concluindo-se por sarcoma indiferenciado primário do coração não metastizado.

Na Consulta de Grupo Oncológico Multidisciplinar, em Fevereiro de 2010 foi decidido tratamento com doxorubicina lipossómica e ifosfamida. Fez 6 ciclos de quimioterapia que terminou em Junho 2010 com boa tolerância clínica e laboratorial. A reavaliação mostrou ligeira diminuição do tamanho da lesão (estabilização pelos critérios RECIST, diminuição de 13% no maior diâmetro). Em Julho de 2010 fez radioterapia da lesão cardíaca na dose total de 50 Gy em 25 fracções. Mantém-se

cl clinicamente bem, doença estabilizada a nível de meios de imagem com 18 meses de seguimento.

Existem poucos estudos publicados sobre tumores cardíacos primários e a maioria são relatos de casos. O diagnóstico de tumores cardíacos exige um elevado nível de suspeita. O ecocardiograma, a TC e RM são fundamentais na avaliação inicial. A confirmação histológica é obrigatória para a decisão terapêutica.

A cirurgia continua a ser a pedra angular do tratamento de sarcomas cardíacos e deve ser

tentada se tecnicamente possível. O papel adjuvante e neoadjuvante da quimioterapia e radioterapia requerem uma investigação mais aprofundada. Estudos adicionais, incluindo caracterização molecular e genética, podem ser necessários para melhor definir a origem e a biologia destes tumores altamente agressivos, contribuindo para uma melhor decisão terapêutica.

Agradecimento

Obrigado ao Dr. Franklim por toda a dedicação e disponibilidade.

Bibliografia

1. Riberi A, Gariboldi V, Grisoli D, Collart F. Cardiac tumors. *Rev Pneumol Clin.* 2010 Feb; 66(1):95-103.
2. Neragi-Miandoab S, Kim J, Vlahakesy GJ. Malignant Tumours of the Heart: A Review of Tumour Type, Diagnosis and Therapy. *Clinical Oncology* 2007; 19: 748-756.
3. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995 Dec; 333(24):1610-7.
4. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2005; 6: 219-28
5. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma: a series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80(3): 159-72.
6. Maraj S, Pressman GS, Figueredo VM. Review Primary Cardiac Tumors. *International Journal of Cardiology* 2009;152-156
7. Chahinian AP, Gutstein DE, Fuster V. Tumors of the Heart and Great Vessels. *Holland-Frei Cancer Medicine* 2003:1319-1320.
8. Chopra P, Ray R, Airan B, Talwar KK, Venugopal P. Appraisal to histogenesis of cardiac myxoma: our experience of 78 cases and review of literature. *Indian Heart J* 1999; 51: 69-74.
9. Burke AP, Cowan D, Virmani R. Primary sarcomas of the heart. *Cancer* 1992; 69: 387-395.
10. Putnam JB Jr, Sweeney MS, Colon R, Lanza LA, Frazier OH, Cooley DA. Primary cardiac sarcomas. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:906-910.
11. Bhan A, Mehrotra R, Choudhary SK, Sharma R, Prabhakar D, Airan B, et al.. Surgical experience with intracardiac myxomas: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 810-813.
12. Mader MT, Poulton TB, White RD. Malignant tumors of the heart and great vessels: MR imaging appearance. *Radiographics* 1997; 17:145.

13. Thomas CRJ, Johnson GW, Stoddard MF, Clifford S. Primary malignant cardiac tumors. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:519.
14. Al-Mamgani A, Baartman L, Baaijens M, Pree I, Incrocci L, Levendag PC. Cardiac metastases. *Int J Clin Oncol* 2008;369–372
15. Sheu CC, Lin SF, Chiu CC, Lee CS, Chai CY, Lin YC, et al. Left atrial sarcoma mimicking obstructive pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2007 Apr; 1277–9.
16. St John Sutton MG, Mercier LA, Giuliani ER, Lie JT. Atrial myxomas: a review of clinical experience in 40 patients. *Mayo Clin Proc* 1980 Jun; 55:371–6.
17. Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;407–21.
18. Vidaillet Jr HJ, Seward JB, Fyke III FE, Su WP, Tajik AJ. Syndrome myxoma: a subset of patients with cardiac myxoma associated with pigmented skin lesions and peripheral and endocrine neoplasms. *BrHeart J* 1987 Mar;247–55.
19. MacGowan SW, Sidhu P, Aherne T, Luke D, Wood AE, Neligan MC, et al. Atrial myxoma: national incidence, diagnosis and surgical management. *Ir J Med Sci* 1993 Jun;162:223–6.
20. 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;103: 2687–93.
21. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J* 2003 Sep;146: 404–10.
22. Edwards FH, Hale D, Cohen A, Thompson L, Pezzella, Virmani R.. Primary cardiac valve tumors. *Ann Thorac Surg* 1991 Nov;52:1127–31.
23. Shub C, Tajik AJ, Seward JB, Edwards WD, Pruitt RD, Orszulak TA, et al. Cardiac papillary fibroelastomas. Two-dimensional echocardiographic recognition. *Mayo Clin Proc* 1981 Oct;56:629–33.
24. Shahian DM, Labib SB, Chang G. Cardiac papillary fibroelastoma. *Ann Thorac Surg* 1995 Feb;59:538–41.
25. Kasarskis EJ, O'Connor W, Earle G. Embolic stroke from cardiac papillary fibroelastomas. *Stroke* 1988 Sep;19:1171–3.
26. Zull DN, Diamond M, Beringer D. Angina and sudden death resulting from papillary fibroelastoma of the aortic valve. *Ann Emerg Med* 1985 May;14:470–3.
27. Cha SD, Incarvito J, Fernandez J, Chang KS, Maranhao V, Gooch AS. Giant Lambl's excrescences of papillary muscle and aortic valve: echocardiographic, angiographic, and pathologic findings. *Clin Cardiol* 1981 Jan;4:51–4.
28. Topol EJ, Biern RO, Reitz BA. Cardiac papillary fibroelastoma and stroke. Echocardiographic diagnosis and guide to excision. *Am J Med* 1986 Jan;80:129–32.
29. Gorton ME, Soltanzadeh H. Mitral valve fibroelastoma. *Ann Thorac Surg* 1989 Apr;47:605–7.
30. Beghetti M, Gow RM, Haney I, Maswon J, Williams WG, Freedom RM. Pediatric primary benign cardiac tumors: a 15-year review. *Am Heart J* 1997 Dec;134:1107–14.
31. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic–pathologic

- correlation. *Radiographics* 2000 Jul-Aug;20:1073–103.
32. Benvenuti LA, Mansur AJ, Lopes DO, Campos RV. Primary lipomatous tumors of the cardiac valves. *South Med J* 1996;89:1018–20.
 33. Lang-Lazdunski L, Oroudji M, Pansard Y, Vissuzaine C, Hvass U.. Successful resection of giant intrapericardial lipoma. *Ann Thorac Surg* 1994 Jul;58: 238–40.
 34. Gaerte SC, Meyer CA, Winer-Muram HT, Tarver RD, Conces DJ. Fat-containing lesions of the chest. *Radiographics* 2002 Oct;22:61–78.
 35. Zeebregts CJ, Hensens AG, Timmermans J, Pruszczynski MS, Lacquet LK.. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: indication for surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 Apr;11:785-7.
 36. Orlandi A, Ferlosio A, Roselli M, Chiariello L, Spagnoli LG. Cardiac sarcomas: an update. *J Thorac Oncol.* 2010 Sep;5:1483-9.
 37. Garcia JM, Gonzalez R, Silva JM, Dominguez G, Vegazo IS, Gamallo C, et al. Mutational status of K-ras and TP53 genes in primary sarcomas of the heart. *Br J Cancer* 2000;82: 1183–1185.
 38. Naka N, Tomita Y, Nakanishi H, Araki N, Hongyo T, Ochi T, et al. Mutations of p53 tumorsuppressor gene in angiosarcoma. *Int J Cancer* 1997;71:952–955.
 39. Amary MF, Berisha F, Bernardi Fdel C, Herbert A, James M, Reis-Filho JS. Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma. *Mod Pathol* 2007;20:482– 496.
 40. Bakaeen FG, Reardon MJ, Coselli JS, Miller CC, Howell JF, Lawrie GM, et al. Surgical outcome in 85 patients with primary cardiac tumors. *Am J Surg* 2003;186:641– 647.
 41. Antunes MJ, Vanderdonck KM, Andrade CM, Rebelo LS. Primary cardiac leiomyosarcomas. *Ann Thorac Surg* 1991;51:999 –1001.
 42. Okamoto K, Kato S, Katsuki S, Wada Y, Toyozumi Y, Morimatsu M, et al. Malignant fibrous histiocytoma of the heart: case report and review of 46 cases in the literature. *Intern Med* 2001;40:1222–1226.
 43. Reynard JS Jr, Gregoratos G, Gordon MJ, Bloor CM. Primary osteosarcoma of the heart. *Am Heart J* 1985;109:598–600.
 44. McKenney PA, Moroz K, Haudenschild CC, Shemin RJ, Davidoff R.. Malignant mesenchymoma as a primary cardiac tumor. *Am Heart J* 1992;123:1071–1075.
 45. Janigan DT, Husain A, Robinson NA. Cardiac angiosarcomas. A review and a case report. *Cancer* 1986;57:852– 859.
 46. Blondeau P. Primary cardiac tumors—French studies of 533 cases. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990;38:192–195.
 47. Hui KS, Green LK, Schmidt WA. Primary cardiac rhabdomyosarcoma: definition of a rare entity. *Am J Cardiovasc Pathol* 1988;2:19 –29.
 48. Paraf F, Bruneval P, Balaton A, Deloche A, Scholl JM. Primary liposarcoma of the heart. *Am J Cardiovasc Pathol* 1990;3:175–180.
 49. Vitovskii RM. Efficacy of the surgical treatment for malignant heart tumors. *Klin Khir* 2005:35-38.
 50. Bear PA, Moodie DS. Malignant primary cardiac tumors. The Cleveland Clinic experience, 1956 to 1986. *Chest* 1987;92: 860-862.
 51. Tazelaar HD, Locke TJ, McGregor CG. Pathology of surgically excised primary cardiac tumors. *Mayo Clin Proc* 1992;67:957–965.

52. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006;48: 3–12
53. Orlandi A, Ferlosio A, Dell’Anna V, Quitadamo R, Pellegrino A, Spagnoli LG.. Undifferentiated sarcoma of the heart: a rare clinicopathologic presentation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:192–193.
54. Mazzola A, Spano JP, Valente M, Gregorini R, Villani C, Eusanio M, et al. Leiomyosarcoma of the left atrium mimicking a left atrial myxoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:224 –226.
55. Basso C, Valente M, Poletti A, Casarotto D, Thiene G. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:730–737.
56. Castorino F, Masiello P, Quattrocchi E, Benedetto GD. Primary cardiac rhabdomyosarcoma of the left atrium: an unusual presentation. *Tex Heart Inst J* 2000;27:206 –208.
57. Fraternali Orcioni G, Louis Ravetti J, Gaggero G, Bocca B, Bisceglia M. Primary embryonal spindle cell cardiac rhabdomyosarcoma: case report. *Pathol Res Pract* 2010;206:325–330.
58. Cessna MH, Zhou H, Perkins SL, Tripp SR, Layfield L, Daines C, et al. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1150 –1157.
59. Holladay AO, Siegel RJ, Schwartz DA. Cardiac malignant lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. *Cancer* 1992;70:2203e2207.
60. Nakagawa Y, Ikeda U, Hirose M, Ubukata S, Katsuki TA, Kaminishi Y, et al. Successful treatment of primary cardiac lymphoma with monoclonal CD20 antibody (rituximab). *Circ J* 2004;68:172e173.
61. Hallahan DE, Vogelzang NJ, Borow KM, Bostwick DG, Simon MA. Cardiac metastases from soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1986;4:1662e1669.
62. Skhvatsabaja LV. Secondary malignant lesions of the heart and pericardium in neoplastic disease. *Oncology* 1986;43:103e106.
63. Press OW, Livingston R. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. *J Am Med Assoc* 1987;257:1088-1092.
64. Prager RL, Wilson CH, Bender HW Jr. The subxiphoid approach to pericardial disease. *Ann Thorac Surg* 1982;34:6e9.
65. Odum J, Reehal V, Laks H, Mehta U, Fishbein MC. Surgical pathology of cardiac tumors. Two decades at an urban institution. *Cardiovasc Pathol* 2003;12:267– 270.
66. Reardon MJ, Walkes JC, Benjamin R. Therapy insight: malignant primary cardiac tumors. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:548–553.
67. Shanmugam G. Primary cardiac sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:925–932.
68. Wiske PS, Gillam LD, Blyden G, Weyman AE. Intracardiac tumor regression documented by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1986; 58:186 –187.
69. 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;112: 2440–2446.
70. Gowdamarajan A, Michler RE. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol* 2000;15:121–125.
71. Uberfuhr P, Meiser B, Fuchs A, Schulze C, Reichensperner H, Falk M, et al. Heart transplantation: an approach to treating primary

- cardiac sarcoma? *J Heart Lung Transplant* 2002;21: 1135–1139.
72. Llombart-Cussac A, Pivot X, Contesso G, RhorAlvarado A, Delord JP, Spielmann M, et al. Adjuvant chemotherapy for primary cardiac sarcomas: the IGR experience. *Br J Cancer* 1998; 78:1624 –1628.
 73. Blum RH, Edmonson J, Ryan L, Pelletier L. Efficacy of ifosfamide in combination with doxorubicin for the treatment of metastatic soft-tissuesarcoma. The Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;31(Suppl 2):S238 –S240.
 74. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, Papadopolous N, Burgess MA, Plager C, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol* 2001;19:3483–3489.
 75. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824 –2831.
 76. 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; 26:5269 –5274.
 77. O’Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2235–2241.
 78. Donsbeck AV, Ranchere D, Coindre JM, Le Gall F, Cordier JF, Loire R. Primary cardiac sarcomas: an immunohistochemical and grading study with long-term follow-up of 24 cases. *Histopathology* 1999;34:295–304.