

Tumores Cardíacos Primários Benignos: Resultados Cirúrgicos

Primary Benign Cardiac Tumors: Surgical Results

Diogo Simões^a, Joana Saraiva^{a,b}, Pedro E Antunes^{a,b *}

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

^b Centro de Cirurgia Cardiorácica, Centro Hospitalar Universitário e Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

* Autor para correspondência:

Pedro E Antunes

Rua Eládio Alle Alvarez 82

3030-280 Coimbra

p.engracia.antunes@gmail.com

Coimbra, 2019

Resumo

Introdução: Os tumores cardíacos primários benignos são uma doença extremamente rara, existindo poucas séries na literatura que os caracterizem. O objetivo deste trabalho foi sintetizar os resultados cirúrgicos e *follow-up* a longo prazo destes doentes.

Métodos: O espaço temporal da análise retrospectiva decorreu entre Janeiro de 1994 e Julho de 2018, durante o qual 137 doentes foram operados a tumores cardíacos primários benignos, correspondendo a 0,5% da cirurgia cardíaca. Foram consultados os processos clínicos e os registos hospitalares dos doentes. O diagnóstico definitivo foi, em todos os casos, estabelecido pela análise anatomopatológica das peças operatórias.

Resultados: A idade média dos doentes foi de $60 \pm 15,4$ anos ($63,6 \pm 11,8$ nas mulheres e $54,2 \pm 18,6$ nos homens; $p=0,002$), 61,3% eram do sexo feminino e 17,5% apresentavam-se em classe III/IV da *New York Heart Association*. A apresentação clínica era inespecífica e 17 doentes estavam assintomáticos (12,4%). O tipo histológico mais frequente foi o mixoma (86,1%) e a localização mais frequente a aurícula esquerda (80,3%). Todos sobreviveram e tiveram alta, em média, após $6,3 \pm 2,4$ dias. O tempo médio de *follow-up* foi de $122 \pm 81,6$ meses e a sobrevida global aos um, cinco, dez, quinze e vinte anos foi, respetivamente, 98%, 94%, 88%, 75% e 60%. A hipertensão arterial foi o único preditor significativo de mortalidade ($p=0,022$). Dois doentes sofreram recidiva do tumor (1,5%), um deles em contexto do Síndrome de Carney.

Conclusão: Apesar dos riscos, a cirurgia confere excelentes resultados e sobrevida a longo prazo aos doentes com tumores cardíacos primários benignos.

Palavras-chave

Neoplasias cardíacas; Mixoma; Análise de Sobrevida, Procedimentos Cirúrgicos Cardíacos; Resultado do Tratamento.

Abstract

Background: Benign primary cardiac tumors are an extremely rare disease, existing few series in the literature. The purpose of the following work was to summarize the surgical results and long-term follow-up of these patients.

Methods: The timeline of this retrospective study was between January 1994 and July 2018, during which 137 patients were operated on for benign primary cardiac tumours, corresponding to 0.5% of all cardiac surgery. Patients' clinical records and hospital database were consulted. In all cases, the definitive diagnosis was established by the anatomopathological analysis of the surgical samples.

Results: Patients' mean age was 60 ± 15.4 years (63.6 ± 11.8 in women and 54.2 ± 18.6 in men, $p=0.002$), 61.3% were female and 17.5% presented in New York Heart Association class III/IV. The clinical presentation was non-specific and 17 patients were asymptomatic (12.4%). The most frequent histological type was myxoma (86.1%) and the most frequent location was the left atrium (80.3%). All patients survived the surgery and on average were discharged after 6.3 ± 4.2 days. Mean follow-up was 122 ± 81.6 months and overall survival at one, five, ten, fifteen and twenty years was 98%, 94%, 88%, 75% and 60%, respectively. Arterial hypertension was the only significant predictor of mortality ($p=0.022$). Two patients had tumor recurrence (1.5%), one in the context of Carney's Syndrome.

Conclusion: Despite the risks, surgery provides excellent results and long-term survival for patients with benign primary cardiac tumors.

Keywords

Heart Neoplasms; Myxoma; Survival Analysis; Cardiac Surgical Procedures; Treatment Outcome.

Introdução

Os tumores cardíacos primários são uma doença extremamente rara, ocorrendo com uma incidência de 0,0017% a 0,02% e cerca de 75% são benignos.(1) A cirurgia de tumores cardíacos representa apenas cerca de 0,3% de todos os procedimentos cirúrgicos cardíacos.(2–4)

Os mixomas são os tumores cardíacos primários benignos mais comuns em adultos.(5) Ocorrem em qualquer idade, sendo mais frequentemente detetados entre a 4ª e 6ª décadas de vida e 2 a 3 vezes mais frequentes em mulheres.(6,7)

Outros tumores benignos primários incluem lipomas, fibroelastomas papilares, fibromas, hemangiomas, teratomas e rabdomiomas.(8,9)

As manifestações clínicas variam com a localização e tamanho do tumor.(1,10) Os sintomas podem ser categorizados em constitucionais - tendo como causa provável a produção de interleucina-6 pelo tumor(1,11) - como perda de peso, febre, fadiga e artralgias(12); cardíacos obstrutivos que incluem dispneia e ortopneia, dor torácica, síncope, insuficiência cardíaca progressiva e morte súbita(5); embólicos incluindo acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório, enfarte do miocárdio e embolismo arterial periférico ou pulmonar(13); outras manifestações cardíacas como arritmias e palpitações(2).

Não em raros casos, os doentes podem encontrar-se assintomáticos até fases avançadas da doença, sendo o diagnóstico sugerido por exames de rotina ou pela autópsia.(3,13,14)

Devido à raridade da ocorrência do tumor primário benigno, a sua diversidade no tipo histológico e origem/localização anatómica, existem poucas séries na literatura descrevendo a epidemiologia, apresentação clínica e os resultados precoces e tardios do tratamento cirúrgico. Além disso, pese embora a ressecção de tumores benignos pareça ser curativa, a sobrevida a longo prazo após a ressecção é mal definida.

Assim, os principais objetivos deste estudo são analisar os resultados e a sobrevida a longo prazo de doentes com tumores cardíacos benignos primários submetidos a cirurgia de ressecção.

Métodos

Este estudo retrospectivo incluiu todos os doentes submetidos a cirurgia de ressecção de tumores primários benignos no Centro de Cirurgia Cardiotorácica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra entre Janeiro de 1994 e Julho de 2018.

A informação foi recolhida dos processos clínicos dos doentes e o seguimento conseguido através da consulta dos registos hospitalares. Durante este período, um total de 27414

doentes foram submetidos a cirurgia cardíaca. Destes, 137 eram portadores de tumores cardíacos primários benignos, o que corresponde a 0,5% do total de doentes operados neste centro.

Durante o estudo pré-operatório todos os doentes realizaram ecocardiograma transtorácico e, sempre que necessário, ecocardiograma transesofágico. Outros exames de imagem como a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada (TC) foram reservados para os casos de dúvida, para melhor caracterização das massas tumorais e para efeitos de diagnóstico diferencial. Foi completado estudo com coronariografia ou angio-TC quando fatores de risco faziam suspeitar de doença coronária concomitante.

A abordagem cirúrgica preferencial foi por esternotomia mediana com apoio de circulação extracorpórea com canulação de ambas as veias cavas, que foram laçadas, clampagem aórtica e administração de cardioplegia anterógrada, com arrefecimento até aos 28°C. Na maioria, a abordagem da massa tumoral foi realizada através de auriculotomia direita, com abordagem transeptal no caso das massas da aurícula esquerda. Sempre que possível, as massas tumorais foram ressecadas em toda a sua extensão macroscópica. Realizou-se a reconstrução das estruturas cardíacas, nomeadamente do septo interauricular sempre que necessário, geralmente com recurso a retalhos de pericárdio autólogo ou bovino.

Nenhum doente tinha diagnóstico histológico prévio à cirurgia. Todos os tumores foram classificados histologicamente através da análise das peças operatórias.

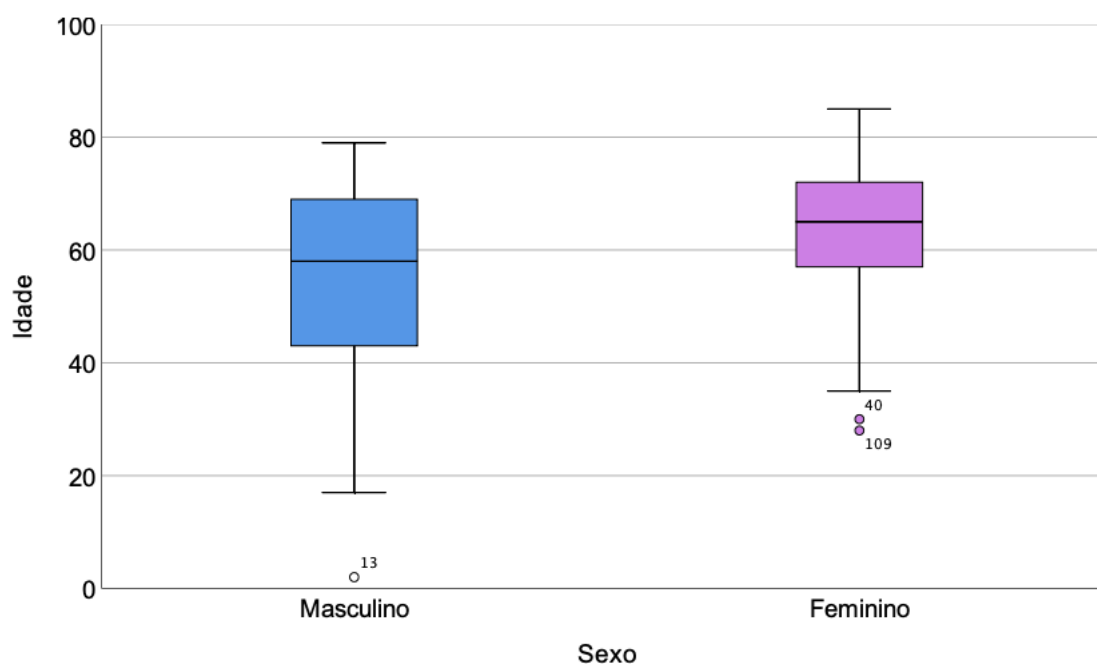
Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao IBM SPSS Statistic software®, versão 25. As variáveis categóricas são representadas como frequência e percentagem, enquanto as contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão. O teste t Student foi usado para a comparação de médias. O método de Kaplan-Meier foi usado para calcular e desenhar as curvas de sobrevida (tempo decorrido entre a data da cirurgia e a data da morte ou do último seguimento), complementado com o teste de Log Rank para confirmar a diferença estatística das diferenças de sobrevida. A regressão de Cox foi usada para determinar fatores de risco para mortalidade a longo prazo. Para todos os casos, um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

A idade média dos doentes era de $60 \pm 15,4$ anos (dos 2 aos 85), 61,3% eram do sexo feminino e 17,5% apresentavam-se em classe III/IV da *New York Heart Association*. A idade média das mulheres era de $63,6 \pm 11,8$ anos, enquanto a idade média dos homens era de $54,2 \pm 18,6$ anos ($p=0,002$; Figura 1). A idade média dos doentes exclusivamente com mixomas era de $60,8 \pm 14,8$ anos ($63,7 \pm 11,7$ nas mulheres e $55,7 \pm 18$ nos homens; $p=0,012$).

Figura 1. Idades médias consoante o sexo



As queixas mais comuns referidas pelos doentes eram fadiga (51,1%) e dispneia (22,6%). Dezassete doentes eram assintomáticos (12,4%). Cerca de metade dos doentes apresentavam hipertensão arterial (48,9%). A apresentação clínica dos doentes e suas comorbilidades encontram-se detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1. Apresentação clínica e comorbilidades

Características	Nº (%)
Apresentação clínica	
Fadiga	70 (51,1%)
Dispneia	31 (22,6%)
Palpitações	21 (15,3%)
AVC AIT	17 (12,4%)
Assintomático	17 (12,4%)
Perda ponderal	6 (4,4%)
Comorbilidades	
Hipertensão arterial	67 (48,9%)
AVC AIT	26 (19,0%)
Tabagismo	18 (13,1%)
Diabetes Mellitus	14 (10,2%)

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquémico transitório.

Na maioria dos casos procedeu-se unicamente à exérese da massa tumoral (80,3%). Por sua vez, foram realizados concomitantemente outros procedimentos cirúrgicos em 27 doentes (19,7%), que se encontram descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Procedimentos cirúrgicos associados

Procedimentos	Nº (%)
Revascularização miocárdica	11 (8,0%)
Reparação valvular	11 (8,0%)
Substituição valvular	2 (1,5%)
Valvuloplastia da tricúspide (De Vega modificado)	2 (1,5%)
Encerramento do CIA	1 (0,7%)
Plastia de alargamento do orifício da VCI	1 (0,7%)
Excisão de nódulo no lobo inferior direito	1 (0,7%)
Sutura do seio coronário	1 (0,7%)

CIA, comunicação interauricular; VCI, veia cava inferior.

Após estudo histológico das peças operatórias verificou-se que o mixoma era o tumor mais frequente, encontrado em 86,1% dos doentes, seguido do fibroelastoma em 8%. A localização mais frequente era a aurícula esquerda, em 80,3% dos casos observados, seguida da aurícula direita (9,5%), válvula mitral (3,6%) e válvula aórtica (2,9%). A classificação histológica de todos os tumores bem como a sua respetiva localização encontram-se sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3. Classificação histológica e localização dos tumores

Classificação Histológica	Localização do Tumor								Nº (%)
	AE	AD	VE	VD	VM	VA	SIV	M	
Mixoma	102	10	-	1	4	-	-	1	118 (86,1%)
Fibroelastoma	4	2	-	-	1	4	-	-	11 (8,0%)
Fibromixoma	3	-	-	-	-	-	-	-	3 (2,2%)
Hemangioma	-	1	-	-	-	-	1	-	2 (1,5%)
Mixo-condroma	1	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,7%)
Schwannoma	-	-	-	-	-	-	-	1	1 (0,7%)
Hamartoma	-	-	1	-	-	-	-	-	1 (0,7%)
Nº (%)	110 (80,3%)	13 (9,5%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	5 (3,6%)	4 (2,9%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)	137 (100%)

AE, aurícula esquerda; AD, aurícula direita; VE, ventrículo esquerdo; VD, ventrículo direito; VM, válvula mitral; VA, válvula aórtica; SIV, septo interventricular; M, mais de uma estrutura envolvida.

Todos sobreviveram à cirurgia, tendo a recuperação pós-operatória decorrido maioritariamente sem intercorrências (81,8%). Vinte e um doentes (15,2%) apresentaram episódios de fibrilhação auricular e outras complicações encontram-se descritas na Tabela 4. O tempo médio de internamento foi de $6,3 \pm 2,4$ dias (de 4 a 25 dias), sendo que todos tiveram alta hospitalar.

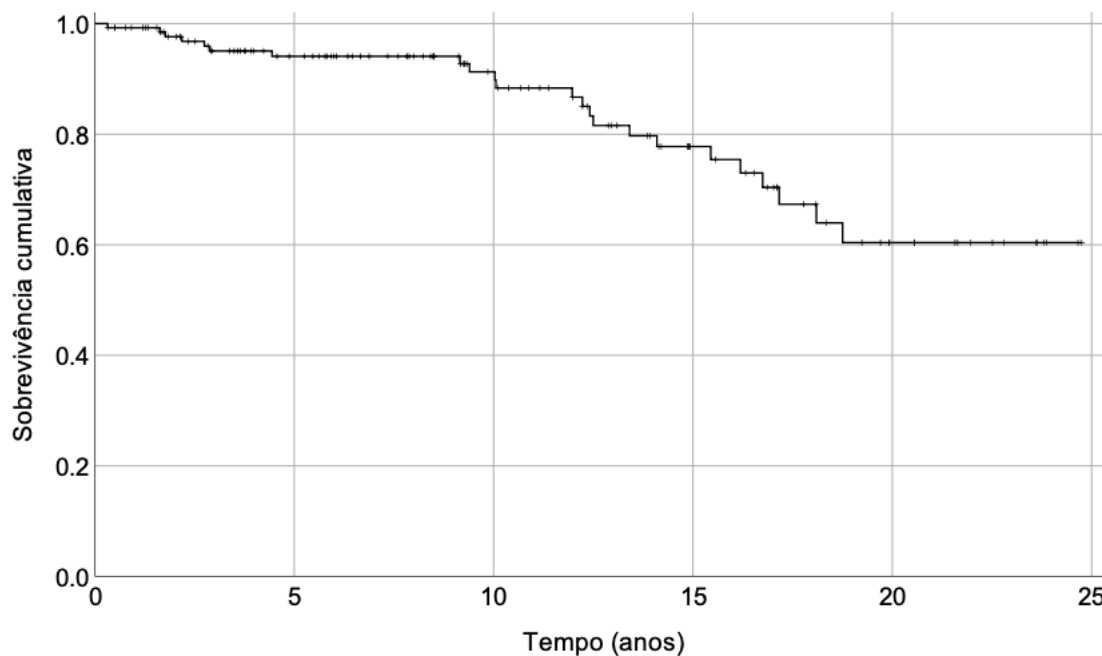
Tabela 4. Complicações durante o internamento

Complicações	Nº (%)
Fibrilhação auricular	21 (15,3%)
Insuficiência renal aguda	3 (2,2%)
AVC	2 (1,5%)
Suporte inotrópico	1 (0,7%)

AVC, acidente vascular cerebral.

Obtivemos seguimento de 134 doentes (97,8%), com um tempo médio de $122 \pm 81,6$ meses (máximo 297). Vinte e três doentes (17,2%) faleceram, enquanto 111 (82,8%) permaneciam vivos no final do seguimento.

A sobrevida global aos um, cinco, dez, quinze e vinte anos foi de 98%, 94%, 88%, 75% e 60%, respetivamente (Figura 2).

Figura 2. Sobrevida global

A hipertensão arterial foi o único preditor significativo de mortalidade ($p=0,022$; Figura 3). Outros fatores de risco para mortalidade estudados incluem a estratificação pelo sexo,

localização do tumor (auriculares *versus* outros), classificação histológica do tumor (mixomatosos *versus* não mixomatosos) e presença de tabagismo, diabetes mellitus e acidente vascular central/acidente isquêmico transitório (Tabela 5).

Figura 3. Sobrevida consoante estratificação por hipertensão arterial

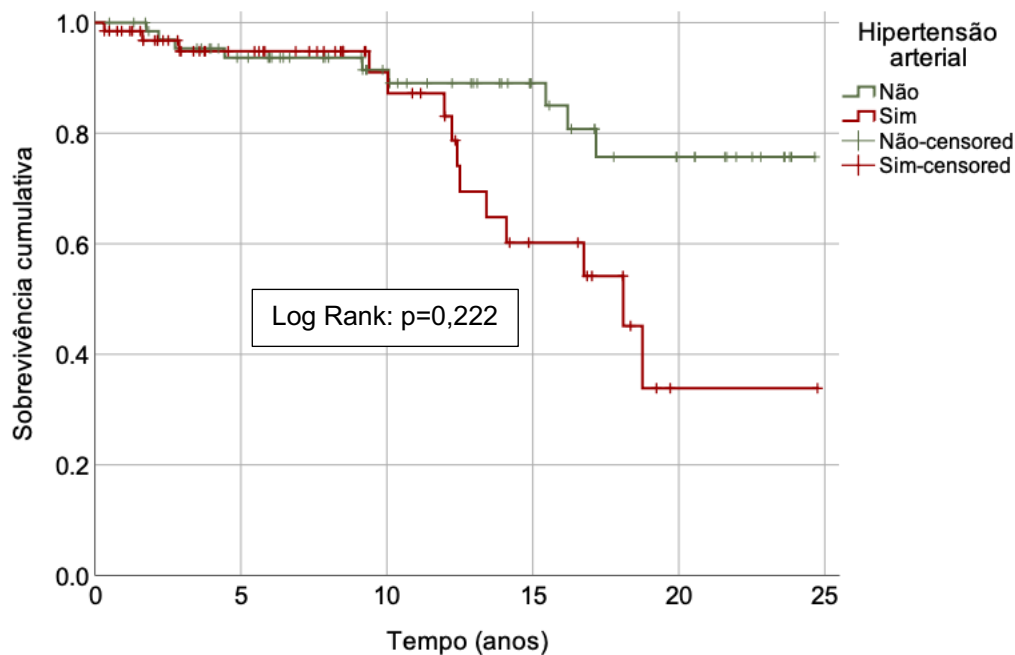


Tabela 5. Fatores de risco para mortalidade a longo prazo.

Variáveis	Valor p
Hipertensão arterial	0,022
Sexo	0,598
Localização do tumor	0,257
Classificação histológica	0,793
Tabagismo	0,925
Diabetes Mellitus	0,890
AVC AIT	0,808

AVC, acidente vascular cerebral; AIT, acidente isquêmico transitório.

Registaram-se duas recorrências tumorais (1,5%). Num caso, o primeiro tumor localizava-se na aurícula esquerda, tendo informação de ressecção completa e diagnóstico histológico de mixoma. Dezoito anos depois, novo tumor na aurícula direita também completamente excisado e classificado histologicamente como mixoma. O doente em causa, portador do Síndrome de Carney, encontrava-se vivo à data do estudo, 50 meses após a última operação e aparentemente sem nova recorrência.

O segundo caso ocorreu num tumor da aurícula esquerda, que, por invadir a parede auricular e a válvula mitral, não foi completamente ressecado, com diagnóstico histológico de mixocondroma. Apesar de considerado benigno, o mixocondroma teve nesta doente uma progressão muito agressiva, com crescimento e invasão local da massa apenas 4 meses após a cirurgia, tendo a doente acabado por falecer.

Discussão

Por se tratar de uma doença rara e com pouca expressão, existem poucas séries com número significativo de doentes, o que se traduz numa evidência insuficiente relativamente à gestão e sobrevida destes.

A maioria dos estudos aborda apenas os mixomas (6,7,11,12,15,16) ou inclui os tumores cardíacos primários benignos na análise aos tumores cardíacos primários (3,4,9,17–20) ou aos tumores cardíacos primários e metastáticos (1,2,5,10,13,14,21,22). Uma exceção é *Pacini et al.*(23), que publicou os resultados cirúrgicos de 107 doentes operados a tumores cardíacos primários benignos, em 35 anos de experiência.

Da mesma forma, não existem muitas séries relevantes em Portugal, sendo de realçar uma de *Oliveira et al.*(24) que relata a análise a 27 doentes com mixomas.

No nosso centro, os tumores cardíacos primários benignos corresponderam a 0,5% de toda a cirurgia cardíaca realizada, o que é superior aos 0,3% descritos na literatura.(2–4)

A idade média dos doentes, à data da cirurgia, era de $60 \pm 15,4$ anos, sendo que os homens eram, em média, cerca de 9 anos mais novos que as mulheres (8 anos quando comparados especificamente os doentes com mixomas). Esta diferença de idades entre sexos é um dado novo que aparentemente não foi referenciada noutras séries. Contudo, note-se que nestas patologias é difícil de determinar exatamente quando surge a lesão, sobretudo porque 17 doentes (12,4%) eram assintomáticos e, portanto, foram achados imagiológicos.

A idade média dos doentes exclusivamente com mixomas era de $60,8 \pm 14,8$ anos, no limite superior da faixa etária compreendida entre os 30 e 60 anos, considerada como a mais frequente de apresentação do tumor.(6,12)

Em virtude dos elevados riscos provocados pelos tumores, nomeadamente de embolização ou obstrução valvular, o tratamento recomendado passa pela sua ressecção cirúrgica urgente, desde que não existam contra-indicações à cirurgia.(1,6,13)

O objetivo é a ressecção completa da massa tumoral, incluindo a zona de implantação no endocárdio, com margens macroscopicamente livres.(11) No entanto, nos casos em que existe um elevado risco de comprometer estruturas vitais como as válvulas, a parede septal, as coronárias ou o sistema de condução elétrica, pode ter de se optar por realizar apenas a ressecção parcial do tumor.(25)

Por fim, caso a ressecção parcial ou total do tumor não seja possível, como no envolvimento de grande porção de miocárdio, restam-nos a transplantação cardíaca ou o tratamento paliativo como opções.(23)

Tendo em conta que a maioria dos tumores se localizam na aurícula esquerda, existem três diferentes abordagens cirúrgicas que permitem a sua ressecção, que são a auriculotomia esquerda, a auriculotomia direita com incisão transeptal e a auriculotomia bilateral. (6,24) No nosso caso, a abordagem foi quase sempre por auriculotomia direita com incisão transeptal e reconstrução do septo interauricular, com recurso a retalhos de pericárdio autólogo ou bovino. A auriculotomia esquerda é considerada por alguns autores como inadequada na maioria das situações, especialmente no caso de grandes tumores, por maior dificuldade na visualização de toda a sua extensão, obrigando a maior manipulação, em comparação com as outras técnicas.(6,11)

Nos casos de envolvimento valvular, pode ser necessário a sua substituição, o que ocorreu na nossa série em 2 doentes (1,5%), tendo sido implantada, em ambos os casos, uma prótese aórtica biológica. Outros procedimentos poderão ser necessários, caso a caso, nomeadamente reparação valvular ou bypass coronário, o que na nossa série se verificou em 11 doentes (8%) para cada um dos procedimentos.

A nossa série confirmou que os mixomas representam a grande maioria dos tumores cardíacos primários benignos (86,1%). Do mesmo modo, apesar de qualquer cavidade cardíaca poder ser afetada, reiterou a sua preferência pela aurícula esquerda (80,3%) e que existe um risco quase duas vezes superior em mulheres (1,6 mulheres para 1 homem), o que está de acordo com a literatura.(7)

Relativamente aos tumores benignos não mixomatosos, existe grande discrepância entre estudos, com os fibroelastomas a contabilizarem 0,7% a 36,1% do total dos tumores primários benignos, dependendo da série.(17,22) Na nossa série, foram os segundos tumores mais frequentemente operados, com um total de 11 casos (8%), dos quais 5 estavam apenas a válvulas cardíacas, sendo essa a localização preferencial deste tipo de tumores.(26)

Não registámos qualquer morte durante a operação ou o internamento, que perpez, em média, $6,3 \pm 2,4$ dias. A evolução pós-operatória decorreu sem intercorrências para a maioria dos doentes (81,8%). A fibrilhação auricular transitória foi a complicação pós-operatória mais comum, que ocorreu em 15,3% dos doentes, o que está de acordo com o previamente descrito na literatura, entre 4,3% e 37,3%.(6,7,19)

Obtivemos *follow-up* de 97,8% do total dos doentes operados, com um tempo médio de $122 \pm 81,6$ meses. Os nossos resultados são comparáveis com os existentes na literatura em termos de morbimortalidade.

O prognóstico dos doentes operados foi bastante favorável, com uma sobrevida de 98%, 94%, 88%, 75% e 60%, respetivamente aos um, cinco, dez, quinze e vinte anos. *Garatti et al.* registou uma sobrevida equiparável de 98%, 98% e 89% (5,10 e 15 anos) em 98 doentes operados a mixomas.

A presença de hipertensão arterial prévia à cirurgia, revelou-se um fator preditor de mortalidade, o que se poderá dever ao facto de ser um fator de risco bem estabelecido para doença cardiovascular.(27)

Na nossa série registámos apenas 2 casos (1,5%) de recorrências, valor bastante inferior ao documentado de 3% para os casos esporádicos e 22% nos casos familiares da doença.(20) Apesar de não ser ainda claro, crê-se que a ressecção incompleta do tumor, a sua disseminação ou embolização durante a cirurgia, o crescimento multicêntrico e anomalias genéticas estarão entre os mecanismos responsáveis pela recorrência.(12)

A primeira recidiva ocorreu num doente portador do Síndrome de Carney, um síndrome raro de transmissão autossómica dominante, caracterizado por lesões pigmentares da pele, mixomas cardíacos e cutâneos, entre outras manifestações neoplásicas. As lesões não cutâneas mais frequentemente encontradas são precisamente os mixomas cardíacos, que ocorrem em 20-40% destes doentes, sendo os principais responsáveis pela mortalidade nestes.(28) O doente em causa, cuja mãe também teve cirurgia a um mixoma auricular direito, foi operado a primeira vez aos 2 anos a um mixoma auricular esquerdo e reoperado 18 anos depois a um novo mixoma, dessa vez na aurícula direita. Até à data da segunda cirurgia teve outras manifestações neoplásicas do síndrome, nomeadamente tumores na hipófise, tiróide, testículo e ainda um mixoma cutâneo.

A outra recidiva ocorreu numa doente de 68 anos, que apresentava uma massa auricular esquerda, classificada histologicamente como um mixo-condroma. Na cirurgia constatou-se que a lesão invadia a parede da aurícula e a válvula mitral, não tendo sido possível a ressecção completa da mesma. Quatro meses depois, realizou novo ecocardiograma transtorácico, constatando-se nova massa auricular esquerda de grandes dimensões, com

extensão ao ventrículo esquerdo pela válvula mitral e insinuação da válvula aórtica e ainda uma volumosa massa pericárdica com invasão da parede de ambas as cavidades cardíacas esquerdas, concluindo tratar-se de um tumor inoperável. O caso foi discutido em reunião de decisão terapêutica, optando-se por tratamento paliativo e a doente faleceu. Na revisão da peça operatória pela anatomia patológica não foram encontradas características relevantes de malignidade, mantendo-se assim o diagnóstico inicial de mixo-condroma.

De facto, existe evidência que alguns tumores, ainda que classificados histologicamente como benignos, comportam-se clinicamente como malignos, apresentando invasão local, recorrência e metastização, o que se pensa ter como causa uma maior produção de interleucina-6.(4,16,24) A transformação maligna de tumores cardíacos benignos é uma matéria ainda controversa.(16)

Conclusão

No nosso estudo, constatou-se que os homens se apresentaram a cirurgia mais precocemente.

O potencial sucesso curativo da cirurgia ultrapassa em larga escala as possíveis complicações pós-operatórias, sendo um procedimento com baixa morbimortalidade.

Os doentes com tumores cardíacos primários benignos apresentaram uma elevada sobrevida a longo prazo. Os resultados cirúrgicos são excelentes, com muito baixa taxa de recorrência.

Contudo, todos os doentes devem ser seguidos regularmente pois existe, à data, pouca evidência que nos permita estratificá-los quanto ao risco de recorrência.

Dado a raridade dos tumores cardíacos primários benignos, um estudo multicêntrico ajudaria a melhorar o conhecimento, nomeadamente a clarificar as situações de recorrência e a esclarecer a diferença de idades verificada entre sexos.

Agradecimentos

Agradeço ao serviço de Anatomia Patológica, em especial à Professora Doutora Lina Carvalho, pelo seu contributo na revisão do estudo anatomopatológico.

Referências bibliográficas

1. Mkalaluh S, Szczechowicz M, Torabi S, Schmack B, Sabashnikov A, Dib B, et al. Surgical Treatment of Cardiac Tumors: Insights from an 18-Year Single-Center Analysis. *Med Sci Monit.* 2017;23:6201–9.
2. Yin L, He D, Shen H, Ling X, Li W, Xue Q, et al. Surgical treatment of cardiac tumors: a 5-year experience from a single cardiac center. *J Thorac Dis.* 2016;8:911–9.
3. Habertheuer A, Laufer G, Wiedemann D, Andreas M, Ehrlich M, Rath C, et al. Primary cardiac tumors on the verge of oblivion: a European experience over 15 years. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:56.
4. Dell'amore A, Albertini A, Lamarra M. Twenty years experience in oncologic surgery for primary cardiac tumors. *G Chir.* 2013;34:106–11.
5. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2005;6:219–28.
6. 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;93:825–31.
7. Lee KS, Kim GS, Jung Y, Jeong IS, Na KJ, Oh BS, et al. Surgical resection of cardiac myxoma—a 30-year single institutional experience. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12:18.
8. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. *J Thorac Oncol.* 2016;11:441–52.
9. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *Am J Cardiol.* 1996;77:107.
10. Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: echo assessment. *Echo Res Pract.* 2016;3:R65–77.
11. Siminelakis S, Kakourou A, Kakourou A, Batistatou A, Batistatou A, Sismanidis S, et al. Thirteen years follow-up of heart myxoma operated patients: what is the appropriate surgical technique? *J Thorac Dis.* 2014;6:S32-8.
12. Shah IK, Dearani JA, Daly RC, Suri RM, Park SJ, Joyce LD, et al. Cardiac Myxomas: A 50-Year Experience With Resection and Analysis of Risk Factors for Recurrence. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:495–500.
13. Yanagawa B, Mazine A, Chan EY, Barker CM, Gritti M, Reul RM, et al. Surgery for Tumors of the Heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30:385–97.

14. 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;21:436–43.
15. Nehaj F, Sokol J, Mogan M, Jankovicova V, Kovar F, Kubaskova M, et al. Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Cardiac Myxoma: A Retrospective Multicentric Study. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1–5.
16. Amano J, Kono T, Wada Y, Zhang T, Koide N, Fujimori M, et al. Cardiac myxoma: its origin and tumor characteristics. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9:215–21.
17. Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka H, Hisagi M, Fushimi K. Factors affecting in-hospital mortality and likelihood of undergoing surgical resection in patients with primary cardiac tumors. *J Cardiol.* 2017;69:287–92.
18. Barreiro M, Renilla A, Jimenez JM, Martin M, Al Musa T, Garcia L, et al. Primary cardiac tumors: 32 years of experience from a Spanish tertiary surgical center. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22:424–7.
19. Centofanti P, Di Rosa E, Deorsola L, Dato GM, Patanè F, La Torre M, et al. Primary cardiac tumors: early and late results of surgical treatment in 91 patients. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1236–41.
20. 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:S7–15.
21. Nomoto N, Tani T, Konda T, Kim K, Kitai T, Ota M, et al. Primary and metastatic cardiac tumors: echocardiographic diagnosis, treatment and prognosis in a 15-years single center study. *J Cardiothorac Surg.* 2017;12:103.
22. Lau C, Leonard JR, Schwann AN, Soletti G, Abouarab AA, Munjal M, et al. A 20 Year Experience with Resection of Primary Cardiac Tumors and Metastatic Tumors of the Heart. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:1126–31.
23. Pacini D, Careddu L, Pantaleo A, Berretta P, Leone O, Marinelli G, et al. Primary benign cardiac tumours: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:812–9.
24. Oliveira R, Branco L, Galrinho A, Abreu A, Abreu J, Fiarresga A, et al. Cardiac myxoma: a 13-year experience in echocardiographic diagnosis. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:1087–100.

25. McAllister HA, Hall RJ, Cooley DA. Tumors of the heart and pericardium. *Curr Probl Cardiol.* 1999;24:57–116.
26. 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;80:1712–8.
27. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial. Vol. 36, *J. Hipertens.* 2018. 1953-2041.
28. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:M85-97.