ONCOLOGIA &
HEMATOLOGIA
EDIÇÃO XI

Capítulo 2

NEOPLASIAS CARDÍACAS: AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ONCOLÓGICO

FRANCISCO RAFAEL GOMES LIMA[1]
EDSON DE CASTRO FERREIRA FILHO[1]
ALANE VAESSY DA SILVA ALVES[1]
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS[2]

[1]*Discente - Medicina da Universidade Nove de Julho - São Paulo.*
[2]*Universidade Federal do Piauí, Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia*

Palavras-Chave: *Neoplasias; Alquilantes; Anticorpos Monoclonais.*

DOI 10.59290/978-65-6029-206-2.2

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As neoplasias são uma emergência mundial em saúde relacionada a diversas causas genéticas, ambientais e habituais. No mundo cerca de 10 milhões de mortes em 2020 foram causadas por essa patologia (OMS, 2022). Dados que revelam a necessidade de formular estratégias para lidar com essa doença, a qual tem como principais barreiras de enfretamento o alto custo do tratamento, intervenções com diversos efeitos adversos e ineficácia para o diagnóstico precoce. O seu desenvolvimento silencioso é algo ímpar comparado as doenças comuns, por exemplo, um paciente infectado por *Staphylococcus aureus* após inserção de prótese cardíaca desenvolve sintomas em semanas com alterações sistêmicas perceptíveis que favorecem a ida do paciente ao médico, diferente das neoplasias que em sua maioria os sintomas aparecem, na maioria dos casos, posterior ao avanço da doença. Congruentemente, a sintomatologia cardíaca de origem cancerígena progride de forma lenta com o agravante de ter sintomatologia parecida, fato que corrobora para erros diagnósticos. Outro ponto importante é análise epidemiologia das neoplasias que são a causa mais comum de morte no Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (2022), a estimativa de atingir mais de 700 mil por ano até 2025. Os tumores cardíacos como um dos tipos mais raros tendem a ser pouco investigado na rotina oncológica, com exceção dos sarcomas que tem incidência de aproximadamente 0,22 a cada 100.000 habitantes (HAMMAMI *et al*, 2021). Portanto, nosso estudo visa analisar as manifestações clinicas e as intervenções terapêuticas dos tumores cardíacos.

TUMORES CARDÍACOS

Os tumores cardíacos são afecções raras em sua forma primária, compondo aproximadamente apenas 0,02% de todos os tumores primários. Destes, pelo menos 75% são benignos, sendo o mixoma o mais comum em adultos. Das variantes malignas, o sarcoma é a mais frequente, e pode compor até 95% do grupo (SALM & HAN, 2024). Em comparação às formas primárias, metástases para o coração são ao menos 30 vezes mais comuns. (LEJA *et al*, 2011).

TUMORES PRIMÁRIOS

Tumores Benignos

Compondo a apresentação mais frequente de uma entidade rara, as neoplasias benignas do coração variam seu perfil epidemiológico de acordo com a faixa etária. Em adultos, o mixoma representa a maior porção dos tumores, enquanto em crianças os rabdomiomas e fibromas são mais comuns (GOUVEIA, 2010). Afetando em sua maioria mulheres, os mixomas ocorrem com maior frequência no átrio esquerdo, e os pacientes acometidos apresentam com frequência sintomas cardiovasculares semelhantes a obstrução de válvula mitral, com frequência associados a evidências de hipertrofia atrial esquerda no eletrocardiograma (ECG), além de sintomas constitucionais como perda de peso e febre. O diagnóstico presuntivo é realizado por meio de exames de imagem, como ecocardiograma e ressonância magnética (RNM), e é confirmado após a cirurgia na avaliação histológica da peça.

Sua ressecção após é necessária devido ao risco de embolização e complicações cardiovasculares, apresentando risco de recorrência em 2 a 5% dos casos (SALM & HAN, 2024).

Os fibroelastomas papilares são o segundo tumor mais frequente em adultos, cujo sintomas geralmente se relacionam a embolização, seja do próprio tumor ou de um trombo, culminando em acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório (AIT) ou infarto agudo do miocárdio (IAM), além de outros eventos embólicos sistêmicos e pulmonares. A excisão cirúrgica é recomendada para pacientes que já sofreram eventos embólicos ou outras complicações decorrentes do tumor, que possuam massas grandes (maiores que 1cm) ou altamente móveis, sendo rara a recorrência após sua remoção (SALM & HAN, 2024). Os rabdomiomas são tumores que ocorrem quase em sua totalidade na faixa etária pediátrica, principalmente em crianças menores que 1 ano, e 80 a 90% dos casos se relacionam à esclerose tuberosa. A maioria é detectada em ultrassons realizados no período pré-natal e regridem espontaneamente, sendo a ressecção necessária apenas em crianças sintomáticas, e o acompanhamento clínico quando em associação a esclerose tuberosa mais cuidadoso (RANDLE, 2024; SALM & HAN, 2024). Os fibromas são o segundo tumor pediátrico mais comum, porém muito mais raros, também acomete adultos, e não apresentam regressão espontânea. Geram sintomas de obstrução de fluxo sanguíneo e interferência na função valvar a depender da posição e tamanho da massa. Quando sintomáticos, devem ser completamente ressecados (GOUVEIA, 2010). Os lipomas são massas de crescimento lento, com apresentação assintomática exceto quando em grandes dimensões ou invasão de estruturas nobres, e possuem difícil diagnóstico devido ao quadro oligossintomático, com ressecção indicada quando há o risco de complicações fatais (GOUVEIA, 2010).

Demais tumores cardíacos benignos, como hemangiomas, teratomas, hamartomas e lipomas são ainda mais raros, mas podem levar a complicações decorrente de seu tamanho e posterior obstrução, devendo ser ressecados em momentos oportunos (SALM & HAN, 2024). O paraganglioma e mesotelioma são tumores de raríssima ocorrência em sítio cardíaco, que podem ter apresentação benigna ou maligna. O paraganglioma é um tumor neuroendócrino que pode ser hormonalmente ativo (como o feocromocitoma) ou inativo, é altamente vascularizado e de difícil ressecção. O mesotelioma, que possui acometimento pleural mais comum, pode em raros casos afetar o pericárdio de forma primária, onde quase sempre são malignos e com péssimo prognóstico, ou acometer o nó atrioventricular de forma benigna, e devem ser ressecados (SALM & HAN, 2024; VIGNESWARAN & STEFANACCI, 2000).

Tumores malignos

Assim como na maioria das neoplasias benignas, a sintomatologia dos tumores malignos depende principalmente da sua localização e compressão ou obstrução de estruturas cardíacas que propriamente de seus tipos histológicos. Das neoplasias malignas, que compõem de 15 a 25% dos tumores cardíacos, e destes os sarcomas são 95%. Praticamente todos os tipos de sarcomas já foram relatados em ocorrência no coração, porém todos são raros. Os mais frequentemente descritos são o angiossarcoma, o rabdomiossarcoma e o fibrossarcoma (GOUVEIA, 2010; SALM & HAN, 2024, 2024). Estes são tumores de rápida proliferação, e possuem desfechos fatais que variam de consequências da infiltração do miocárdio, obstrução do fluxo sanguíneo dos vasos do coração e metástases à distância. A ressecção completa é o tratamento de escolha, porém a maioria dos pacientes apresenta recorrência da doença e morre devido a neoplasia apesar da ressecção do tumor. A quimioterapia adjuvante e/ou neoadjuvante é utilizada, mas sua evidência se limita a

série de casos e revisões, não havendo ensaios randomizados no tópico. As neoplasias de baixo grau apresentam melhor prognóstico, havendo sobrevida a longo prazo após completa excisão do tumor (LIMA *et al*, 2004).

TUMORES SECUNDÁRIOS

Os tumores cardíacos secundários são de 20 a 40 vezes mais comuns que os primários, decorrentes de metástases de outras neoplasias. O envolvimento cardíaco é decorrente de disseminação hematogênica, invasão direta do mediastino ou crescimento tumoral pela veia cava e posteriormente átrio direito (SALM & HAN, 2024). O câncer que metastatiza para o coração de maneira mais característica é o melanoma, acometendo até 50% dos casos. Outra neoplasia que frequentemente afeta o coração de maneira secundária é o sarcoma, que incide em maiores de 50 anos, sem diferença nas incidências por sexo. Acometem o pericárdio de maneira isolada ou combinada com o miocárdio. Demais sítios primários associados ao envolvimento cardíaco incluem câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de esôfago e câncer de tireoide, além de leucemia e linfoma, entre outros (ABAD, 1998). Esse acometimento deve ser suspeitado sempre que um paciente com malignidade conhecida desenvolver efusão pericárdica, sintomas cardiovasculares, mudanças na ausculta cardíaca ou arritmias, dentre outras. Raramente a metástase cardíaca é a primeira manifestação de uma neoplasia maligna (LIMA, 2004; ABAD, 1998). O prognóstico e avaliação do quadro dependem do tumor primário, e em casos selecionados a ressecção da metástase cardíaca pode ser utilizada para alívio dos sintomas e prolongamento da vida (SALM & HAN, 2024).

TRATAMENTO

Os antineoplásicos utilizados no tratamento de tumores cardíacos não tem tanta especificação para cada caso, uma vez que é limitado a quantidade de casos relatados por questões já explicadas anteriormente. Os fármacos discutidos posteriormente tem em sua maioria indicação ampla para sarcomas e linfomas, com maior presença em protocolos e diretrizes de doenças hematológicas. A classe predominante em nosso estudo são os alquilantes, esses compostos que passam por transformação enzimática e transformam-se em compostos que interferem no DNA com efeito retardante sobre o crescimento celular, outro mecanismo de ação é o da classe das antraciclinas metabolizados convertendo-se em radicais livres.

Ifosfamida

Primeiro fármaco da classe dos alquilantes estudado mais profudamente nesse capítulo, utilizado na prática clínica como adjuvante da doxorrubicina no tratamento de sarcomas. O mecanismo de ação é similar ao de outros compostos da classe, com a necessidade de ocorrer antes a reação enzimática pelo citocromo P-450 que irá gerar compostos oxidantes que posteriormente são convertidos em metabólitos urinários não citotóxico como a 4-carboxiifosfamida (ZALUPSKI & BAKER *et al*, 1988). A sua dose em um estudo clínico randomizado publicado na The Lancet (2014) associada a doxorrubicina dose de 75 mg/m2 administrada por bolus intravenoso no dia 1 ou infusão intravenosa contínua de 72 horas mais ifosfamida com a seguinte posologia 10 g/m2 durante 4 dias com mesna e pegfilgrastim, esses dois últimos fármacos servem para reduzir e prevenir os danos causados pela ifosfamida como lesões nefróticas (JUDSON *et al*, 2014). A Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) ndica dose em geral de 2,5 mg/m²/dia com mesna em dose

equimolar, uma dose antes da infusão e outra 4 horas após (KALIL FILHO *et al*, 2011).

Outros alquilantes

O gemcitabine em uma análise clínica retrospectiva de casos raros pacientes receberam doses de 1000mg/m² intravenoso com infusão por 30 minutos, em um espaço temporal de 28 dias com administração no dia 1, 8 e 15, associado com corticosteroides e antieméticos, Apresentou resposta superior a formulações combinadas com placitaxel em casos de angiossarcoma avançado (Stacchiotti *et al*, 2012). A ciclofosfamida tem uso mais restrito em sarcomas, a administração indicada depende do protocolo, por exemplo, de acordo com a Cancer Research UK no método VAC – Vincristina, Dactinomicina e Ciclofosfamida – dose de 2,2 g/m² via intravenosa no dia 1 das semanas 1,4,7,10,13 e 17.

Doxorrubicina

Medicamento da classe das antraciclinas inibidor da topoisomerase 2-α que ao ser metabolizado pela NADPH-citocromo P-450 redutase microssomal passa por reações de oxigenação que o leva formar radicais livres (JOHNSON-ARBOR & BAKER, 2023). Não é novidade que esses radicais causam lesões no DNA que levam a apoptose por interações moleculares que não serão abordadas aqui, observa-se que em grande parte das células normais humanas existem enzimas, por exemplo a catalase, que reagem neutralizando os compostos citados. Entretanto, em células tumorais e miocárdicas não há reagentes para os metabólitos da doxorrubicina, com isso em tumores cardíacos como angiossarcoma, rabdomiossarcoma, fibrossarcoma, leiomiossarcoma e osteosarcoma (KCIUK *et al*, 2023). A dose terapêutica varia entre os diferentes tipos aqui citado, um estudo descreveu variados tipos de formulações de infusão parental e de ingestão do medicamento com a administração via intravenosa lipossomal, usual na intervenção terapêutica por melhor interação com o tumor, mantida como referência comparada a outros, os quais tendem a apresentar inovações para aumentar a absorção (KRISCHKE *et al*, 2016). Os efeitos adversos – comum a todos os antineoplásicos – inclui náuseas, vômitos, fadiga e alopecia, esses e outros sintomas relacionados a redução do crescimento celular.

Bevacizumab

Esse anticorpo monoclonal é utilizado em neoplasias por seu mecanismo de inibição das isoformas do fator de crescimento endotelial vascular A (VEGF-A). A intervenção terapêutica relatada na literatura é associada com outros antineoplásicos, em que o bevacizumab melhora a resposta clínica do paciente (JOSEP *et al*, 2020; BODEA *et al*, 2022). Os efeitos adversos envolvem o sistema musculoesquelético, endócrino, gastrointestinal, respiratório e cardiovascular, com sintomas como mialgias, hiperglicemia, náuseas, infecção do trato respiratório superior e hipotensão (GERRIETS & KASI *et al*, 2023). Como a maioria dos anticorpos é importante levantar revisões quanto o custo e efetividade comparada a outros medicamentos para inserir na rotina clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD, Cipriano. Tumores cardíacos (II). Tumores primitivos malignos. Tumores metastáticos. Tumor carcinoide. Revista Española de Cardiología, Madrid, v. 51, n. 2, p. 103–114, 1998.

BODEA, J. et al. Bevacizumab, with sorafenib and cyclophosphamide provides clinical benefit for recurrent or refractory osseous sarcomas in children and young adults. Frontiers in Oncology, v. 12, 25 maio 2022, p. 864790. doi: 10.3389/fonc.2022.864790.

CANCER RESEARCH UK. About cancer treatment: VAC. Disponível em: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/drugs/vac. Acesso em: 12 jan. 2025.

GERRIETS, V. & KASI, A. Bevacizumab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482126/>. Acesso em: 11 jan. 2025.

GOUVEIA, Ana Carolina Nunes. Tumores cardíacos primários: classificação, diagnóstico e tratamento. 2010. 55 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

HAMMAMI, M.B et al. Incidence, prognostic significance, and survival outcomes of primary cardiac sarcoma: An updated population-based retrospective study. Anatolian Journal of Cardiology, v. 25, n. 2, p. 104–110, 2021. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.78107.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. Instituto Nacional de Câncer, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025. Acesso em: 10 jan. 2025.

JOHNSON-ARBOR, K. & DUBEY, R. Doxorubicin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

JOSEP, G. et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. Cancer Treatment Reviews, v. 86, p. 102017, 2020. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017.

JUDSON, I. et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: A randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncology, v. 15, n. 4, p. 415–423, 2014. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4.

KALIL FILHO, R. et al. Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 96, n. 2, p. 01–52, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011000700001. Acesso em: 15 jan. 2025.

KCIUK, M. et al. Doxorubicin—An agent with multiple mechanisms of anticancer activity. Cells, v. 12, n. 4, p. 659, 2023. doi: 10.3390/cells12040659.

KRISCHKE, M. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of doxorubicin in children with cancer: Results of a “European Pediatric Oncology Off-patents Medicines Consortium” trial. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, v. 78, n. 6, p. 1175–1184, 2016. doi: 10.1007/s00280-016-3174-8.

LEJA, M.J. et al. Primary cardiac tumors. Texas Heart Institute Journal, v. 38, n. 3, p. 261–262, 2011.

LIMA, P.R.L. et al. Tumores cardíacos malignos. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, v. 19, n. 1, p. 64–73, fev. 2004.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Whord Cancer: Fact Sheets. 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Acesso em: 08 jan. 2025.

RANDLE, S. Tuberous sclerosis complex: Management and prognosis. In: UpToDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer, 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/tuberous-sclerosis-complex-management-and-prognosis. Acesso em: 12 jan. 2025.

SALM, T.J. & HAN, Y. Cardiac tumors. In: UpToDate. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer, 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cardiac-tumors. Acesso em: 12 jan. 2025.

STACCHIOTTI, S. et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: A retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. Annals of Oncology, v. 23, n. 2, p. 501–508, fev. 2012. doi: 10.1093/annonc/mdr066.

VIGNESWARAN, W.T. & STEFANACCI, P.R. Pericardial mesothelioma. Current Treatment Options in Oncology, v. 1, n. 4, p. 299–302, ago. 2000.

ZALUPSKI, M. & BAKER, L.H. Ifosfamide. Journal of the National Cancer Institute, v. 80, n. 8, p. 556–566, jun. 1988. doi: 10.1093/jnci/80.8.556.