



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E**

**CHIRURGIA**

Dipartimento di scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore: Ch.mo Prof. Federico Rea

Clinica Cardiologica

Direttore: Prof. Sabino Iliceto

**TESI DI LAUREA**

**STUDIO DELLE MASSE CARDIACHE MEDIANTE**

**RISONANZA MAGNETICA: CORRELAZIONI**

**CLINICHE ED ISTOLOGICHE**

RELATRICE: Prof.ssa Martina Perazzolo Marra

CORRELATORE: Dott. Carlo Maria Dellino

LAUREANDO: Paolo Garlini

ANNO ACCADEMICO 2021/2022



## **INDICE**

<b>RIASSUNTO – ABSTRACT</b>	<b>pag. 1</b>
<b>CAPITOLO I – INTRODUZIONE</b>	<b>pag. 5</b>
<b>1. MASSE CARDIACHE</b>	<b>pag. 5</b>
1.1. Definizione	<b>pag. 5</b>
1.2. Epidemiologia	<b>pag. 5</b>
1.3. Classificazione	<b>pag. 7</b>
1.3.1. Tumori cardiaci primitivi	<b>pag. 9</b>
1.3.1.1. Tumori primitivi benigni	<b>pag. 9</b>
1.3.1.2. Tumori primitivi maligni	<b>pag. 15</b>
1.3.2. Tumori cardiaci secondari	<b>pag. 19</b>
1.3.3. Pseudotumori cardiaci	<b>pag. 21</b>
1.4. Presentazione clinica	<b>pag. 25</b>
1.5. Diagnosi	<b>pag. 27</b>
1.5.1. Ecocardiografia	<b>pag. 29</b>
1.5.2. RX del torace	<b>pag. 32</b>
1.5.3. Tomografia Computerizzata	<b>pag. 32</b>
1.5.4. Tomografia ad emissione di positroni	<b>pag. 34</b>
1.5.5. Analisi istopatologica	<b>pag. 35</b>
1.6. Terapia	<b>pag. 36</b>
1.6.1. Terapia medica	<b>pag. 36</b>
1.6.2. Terapia chirurgica	<b>pag. 38</b>
1.6.3. Trapianto cardiaco	<b>pag. 39</b>
<b>2. RISONANZA MAGNETICA CARDIACA</b>	<b>pag. 40</b>
2.1. Risonanza magnetica cardiaca nelle masse	<b>pag. 40</b>
2.1.1. Pseudotumori nella RMC	<b>pag. 42</b>
2.1.2. Tumori primitivi benigni nella RMC	<b>pag. 43</b>
2.1.3. Tumori maligni nella RMC	<b>pag. 43</b>
<b>CAPITOLO II – STUDIO CLINICO</b>	<b>pag. 45</b>
<b>1. OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>	<b>pag. 45</b>
<b>2. MATERIALI E METODI</b>	<b>pag. 46</b>

2.1.	Popolazione dello studio	<b>pag. 46</b>
2.2.	Raccolta dati	<b>pag. 46</b>
2.3.	Risonanza magnetica cardiaca	<b>pag. 48</b>
2.4.	Diagnosi alla RMC e diagnosi finale	<b>pag. 49</b>
2.5.	Analisi statistica	<b>pag. 51</b>
<b>3.</b>	<b>RISULTATI</b>	<b>pag. 52</b>
3.1.	Caratteristiche dei pazienti	<b>pag. 52</b>
3.2.	Masse cardiache alla RMC	<b>pag. 55</b>
3.3.	Diagnosi finale e accuratezza diagnostica	<b>pag. 64</b>
3.4.	Caratterizzazione tissutale	<b>pag. 66</b>
3.5.	Outcome dei pazienti	<b>pag. 67</b>
<b>4.</b>	<b>DISCUSSIONE</b>	<b>pag. 70</b>
<b>5.</b>	<b>LIMITI DELLO STUDIO</b>	<b>pag. 76</b>
	<b>CONCLUSIONI</b>	<b>pag. 77</b>
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>pag. 78</b>
	<b>RINGRAZIAMENTI</b>	

## Tavola delle abbreviazioni e degli acronimi

RMC	Risonanza Magnetica Cardiaca
FPP	First Pass Perfusion
LGE	Late Gadolinium Enhancement
FE	Frazione di Eiezione
TI	Tempo di Inversione
AUC	Area Under the Curve
HR	Hazard Ratio
CI	Intervallo di Confidenza
WHO	World Health Organization
PFE	Fibroelastoma papillare
NCI	National Cancer Institute
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
AV	Atrioventricolare
BAV	Blocco atrioventricolare
LHAS	Lipomatous hypertrophy of the atrial septum
BMI	Body Mass Index
TIA	Transit ischemic attack
PCR	Proteina C reattiva
VES	Velocità di eritrosedimentazione
TC	Tomografia Computerizzata
PET	Tomografia ad Emissione di Positroni
ETT	Ecocardiogramma transtoracico
EET	Ecocardiogramma transesofageo
RX	Radiografia
ECG	Elettrocardiogramma
FDG	Fluorodesossiglucosio
SUV	Standardized Uptake Value
MTV	Metabolic Tumour Volume
TLG	Total Lesion Glycolysis
R-CHOP	Rituximab, Ciclofosfamide, Adriamicina, Vincristina, Prednisone

SCMR	Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
T1-w	T1-weighted
T2-w	T2-weighted
TSE	Turbo Spin Echo
BSA	Body Surface Area
FDRCV	Fattori di rischio cardiovascolare
NYHA	New York Heart Association
SSFP	Steady-State-Free-Precession
TIRM	Turbo Inversion Recovery Magnitude
IQR	Interquartile Range
ROC	Receiver Operating Characteristics
PSIR	Phase-Sensitive Inversion Recovery
MDC	Mezzo di contrasto



---

## RIASSUNTO

**Introduzione:** Le masse cardiache rappresentano un gruppo eterogeneo di formazioni (solide e/o a contenuto liquido) molto rare che si sviluppano nel cuore compresi i grossi vasi. In base alla natura le masse vengono suddivise in forme “benigne”, al cui interno sono inclusi i tumori cardiaci primitivi benigni e gli pseudotumori, e in forme “maligne”, che comprendono invece i tumori cardiaci primitivi maligni e i tumori cardiaci secondari. Sebbene i trombi vengano considerati degli pseudotumori ed in quanto tali classificati all’interno delle masse benigne, la tendenza, a causa della loro maggiore frequenza, è quella di classificarli in una categoria a parte. Da un punto di vista diagnostico le masse cardiache rappresentano un’importante sfida vista la difficoltà che spesso si riscontra nel valutarne la natura attraverso gli esami di imaging. In tal senso, un esame che risulta di fondamentale importanza nel processo diagnostico dei pazienti con sospetta massa cardiaca è la Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC), esame non invasivo che consente di fornire contemporaneamente importanti informazioni anatomiche, funzionali e sulle caratteristiche tissutali.

**Obiettivi dello studio:** partendo dall’analisi delle caratteristiche cliniche e alla RMC che si possono osservare nei pazienti con tumore benigno, maligno e trombo, ci si è posti l’obiettivo di valutare l’accuratezza diagnostica della RMC, confrontando la diagnosi ottenuta alla RMC con quella ottenuta all’esame istologico (gold standard diagnostico) e di valutare l’outcome dei pazienti con massa cardiaca.

**Materiali e metodi:** sono stati valutati retrospettivamente i pazienti sottoposti a RMC con uno scanner a 1,5 T per sospetto di massa cardiaca tra il giugno 2004 e gennaio 2022. Sono stati successivamente esclusi tutti i pazienti con assenza di massa o con diagnosi di pseudomassa. In base alle immagini RMC, le masse sono state suddivise in: tumore benigno, tumore maligno, trombo. In tutti i pazienti si è andati a raccogliere, attraverso le cartelle cliniche informatizzate, i dati clinici, di RMC e istologici di nostro interesse. La diagnosi finale è stata ottenuta con l’esame istologico. L’endpoint primario era la mortalità per tutte le cause.



---

**Risultati:** Sono stati arruolati nella coorte finale 73 pazienti con massa (età media:  $62\pm 15$ ; 51% femmine), di cui 27 con diagnosi alla RMC di tumore benigno (età media  $61\pm 18$ ; 63% maschi), 22 con tumore maligno (età media:  $63\pm 12$ ; 50% maschi) e 24 con trombo ( $62\pm 15$ ; 67% femmine). Sono state osservate diverse variabili cliniche e di RMC che si sono associate significativamente ad un tipo di massa piuttosto che ad un altro. Tra quelle cliniche importante era la storia per neoplasie maligne, presente in 18/22 (86%) pazienti con tumore cardiaco maligno. Per quanto riguarda le variabili di RMC l'elevata dimensione, le infiltrazioni, le ripetizioni pericardiche, il versamento pericardico, la disomogeneità del segnale, il First Pass Perfusion (FPP) e il Late Gadolinium Enhancement (LGE) si sono associate prevalentemente alle forme maligne ( $p\text{-value}<0.05$ ), mentre la ridotta visualizzazione precontrasto, le alterazioni della cinetica, la bassa frazione di eiezione (FE) e soprattutto il tipico long-TI si sono osservate prevalentemente nei trombi ( $p\text{-value}<0.05$ ).

La diagnosi alla RMC era accurata nel 91,2% (31/34) dei pazienti rispetto alla diagnosi finale ottenuta attraverso l'esame anatomopatologico. Nel dettaglio l'accuratezza nel diagnosticare i tumori benigni è risultata essere del 91,3% (AUC=0.913), nel diagnosticare i tumori maligni del 94% (AUC=0.940) e nel diagnosticare i trombi dell'83% (AUC=0.833).

Infine è risultato che i pazienti con diagnosi alla RMC di trombo avevano una mortalità simile a quelli con tumore benigno mentre i pazienti con lesioni maligne avevano una mortalità più alta (HR: 4,98 [95% CI: 1,11-22,2]). Indipendentemente dalla diagnosi alla RMC sono risultati essere predittivi di mortalità a lungo termine ( $p\text{-value}<0.05$ ) l'età, la storia di tumori, le dimensioni della massa, la disomogeneità del segnale, la presenza del FPP, di versamento pericardico e di ripetizioni pericardiche.

**Conclusioni:** sebbene la RMC abbia un'elevata accuratezza diagnostica, soprattutto nell'escludere la diagnosi di trombo, l'esame istologico rimane il gold standard diagnostico nel determinare il tipo di massa cardiaca. Oltre a ricoprire un ruolo chiave nel processo diagnostico, la RMC è utile in aggiunta nel predire l'outcome dei pazienti con massa cardiaca.

---

## ABSTRACT

**Background:** Cardiac masses represent a heterogeneous group of very rare formations (solid and/or with liquid content) that develop in the heart including the large vessels. According to their nature, masses are divided into "benign" forms, within which benign primary cardiac tumors and pseudotumors are included, and "malignant" forms, which include malignant primary cardiac tumors and secondary cardiac tumors. Although thrombi are considered pseudotumors and as such classified within benign masses, the trend, because of their increased frequency, is to classify them in a separate category. From a diagnostic point of view, cardiac masses represent a major challenge given the difficulty often encountered in assessing their nature through imaging examinations. In this sense, one examination that is of paramount importance in the diagnostic process of patients with suspected cardiac masses is Cardiac Magnetic Resonance (CMR), a noninvasive examination that can simultaneously provide important anatomical, functional, and tissue characteristic information.

**Objectives of the study:** starting from the analysis of clinical features and at CMR that can be observed in patients with benign, malignant, and thrombus tumors, we set out to evaluate the diagnostic accuracy of CMR by comparing the diagnosis obtained at CMR with that obtained at histologic examination (gold standard of diagnosis) and to evaluate the outcome of patients with cardiac masses.

**Materials and Methods:** Patients undergoing CMR with a 1.5 T scanner for suspected cardiac mass between June 2004 and January 2022 were retrospectively evaluated. All patients with no mass or a diagnosis of pseudomass were subsequently excluded. Based on CMR images, masses were divided into benign tumor, malignant tumor, and thrombus. In all patients, clinical, CMR and histological data of our interest were collected through computerized medical records. The final diagnosis was obtained by histological examination. The primary endpoint was all-cause mortality.

**Results:** 73 patients with masses (mean age: 62±15; 51% female) were enrolled in the final cohort, including 27 with a diagnosis at CMR of benign tumor (mean age 61±18; 63% male), 22 with malignant tumor (mean age: 63±12; 50% male), and 24 with thrombus (62±15; 67% female). Several clinical and CMR variables were observed to be significantly associated with one type of mass rather than another. Among the clinical ones important was the history for malignancy, which was present in 18/22 (86%) patients with malignant cardiac tumors. Regarding the variables of CMR high size, infiltration, pericardial repeats, pericardial effusion, signal inhomogeneity, First Pass Perfusion (FPP) and Late Gadolinium Enhancement (LGE) were predominantly associated with malignant forms (p-value<0.05), while reduced precontrast visualization, altered kinetics, low ejection fraction (EF) and especially typical long-TI were predominantly observed in thrombi (p-value<0.05).

The diagnosis at CMR was accurate in 91.2% (31/34) of patients compared with the final diagnosis obtained through anatomopathological examination. In detail the accuracy in diagnosing benign tumors was 91.3% (AUC=0.913), in diagnosing malignant tumors 94% (AUC=0.940) and in diagnosing thrombi 83% (AUC=0.833).

Finally, it was found that patients diagnosed at CMR with thrombus had similar mortality as those with benign tumor while patients with malignant lesions had higher mortality (HR: 4.98 [95% CI: 1.11-22.2]. Regardless of diagnosis at CMR, age, tumor history, mass size, signal inhomogeneity, presence of FPP, pericardial effusion, and pericardial repeats were found to be predictive of long-term mortality (p-value<0.05).

**Conclusions:** although CMR has high diagnostic accuracy, especially in excluding the diagnosis of thrombus, histologic examination remains the diagnostic gold standard in determining the type of cardiac mass. In addition to playing a key role in the diagnostic process, CMR is additionally useful in predicting the outcome of patients with cardiac masses.

---

## INTRODUZIONE

### 1. MASSE CARDIACHE

#### 1.1 Definizione

Le masse cardiache sono rare formazioni (solide e/o a contenuto liquido) che si sviluppano nel cuore compresi i grossi vasi<sup>1</sup>, che rappresentano un'importante sfida diagnostica vista la difficoltà che spesso si riscontra nel valutarne la natura in vivo. Possono essere raggruppate in quattro categorie: tumori primari benigni, tumori primari maligni, tumori secondari e pseudotumori<sup>2</sup>. Con pseudotumori si intendono lesioni non neoplastiche come, ad esempio, trombi, vegetazioni e cisti pericardiche. Indipendentemente dal fatto che vengano riscontrate incidentalmente o a causa dei sintomi del paziente le masse cardiache possono essere identificate ed inquadrare tramite una vasta gamma di esami, in primis l'ecocardiografia<sup>1</sup>, oppure attraverso l'osservazione diretta durante un intervento chirurgico o in sede di riscontro autoptico.

#### 1.2 Epidemiologia

Le diverse masse cardiache hanno un'incidenza molto varia, espressione della grande eterogeneità della natura delle lesioni. È comunque importante sottolineare come la precisa frequenza di ciascuna massa cardiaca sia ancora incerta e derivante principalmente da vecchi studi post-mortem i cui risultati sono fortemente influenzati da dove e quando sono stati raccolti i dati, non riflettendo necessariamente la reale incidenza nella popolazione generale.

Entrando più nel dettaglio, per quanto riguarda i tumori cardiaci, si conosce essere delle lesioni molto rare, ad esempio, sulla base dei dati provenienti da 22 grandi serie di autopsie, raccolti in un centro del Regno Unito<sup>3</sup>, si è osservata un'incidenza dello 0.02%. In un'altra serie di autopsie dalla Germania è stata invece stimata un'incidenza dello 0.001-3%<sup>4</sup>.

In particolare per i tumori primitivi (Figura 1), la cui incidenza è aumentata negli anni a seguito dello sviluppo e del miglioramento delle tecniche di imaging non

invasive come l'ecocardiografia e la Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC)<sup>6</sup>, McAllister e Fenoglio hanno riportato un'incidenza compresa tra lo 0.0017 e lo 0.28%, corrispondenti ad un valore tra i 17 e i 2800 casi in 1 milione di autopsie<sup>5</sup>.

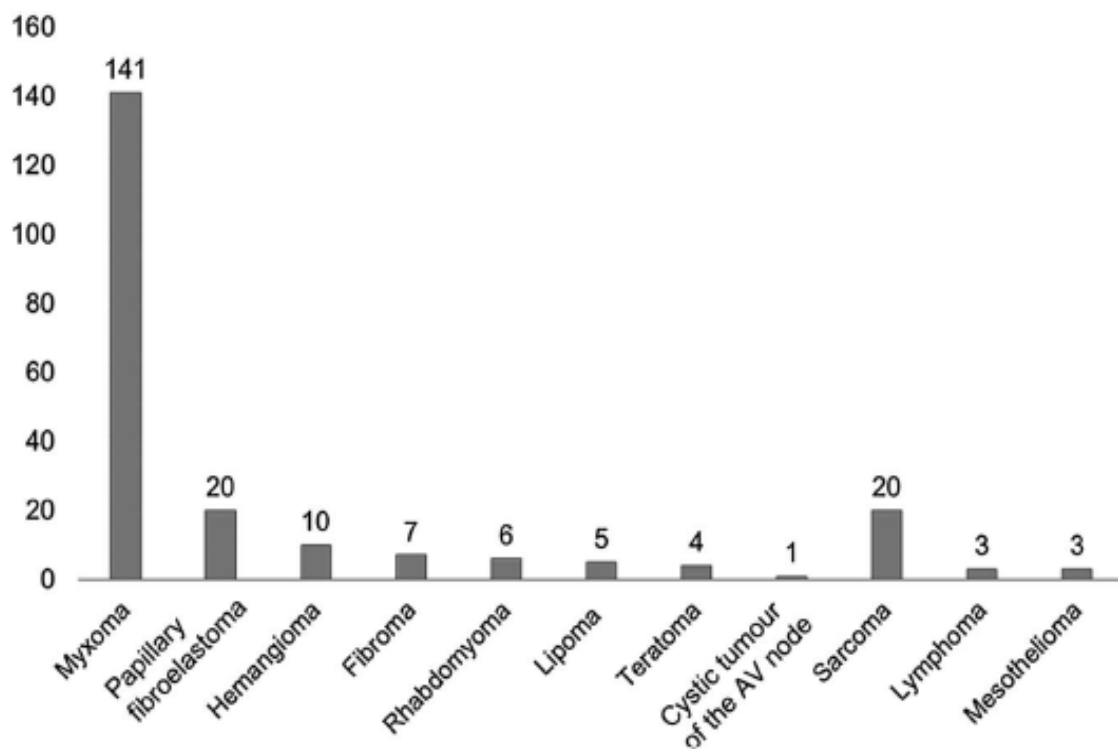


Figura 1: frequenza dei tumori cardiaci primitivi presso l'Università di Padova nell'intervallo di tempo che va dal 1970 al 2010 (da biopsia o analisi del pezzo chirurgico. Presenza di 220 casi dopo l'esclusione delle cisti pericardiche e delle cisti ematiche)<sup>22</sup>.

Il 90% dei tumori primitivi sono benigni e tra questi quello con la più alta incidenza è il mixoma (50%) che prevalentemente si localizza nell'atrio di sinistra. Gli altri due tumori primari benigni con più alta frequenza sono il fibroelastoma papillare e l'emangioma (escludendo le cisti pericardiche)<sup>7-10</sup>. Tutte le altre neoplasie primitive benigne del cuore, come i fibromi, i raddomiomi e lipomi, sono invece più rare.

I tumori primitivi maligni hanno un'incidenza del solo 10%<sup>7</sup>. I più comuni tra questi sono l'angiosarcoma, il sarcoma pleomorfo indifferenziato e il leiomiomasarcoma<sup>11</sup>. Diverso è nella fascia di età pediatrica (<18) nella quale il fibroma, il raddomioma e il teratoma sono le lesioni primitive benigne più rappresentate. I tumori primitivi maligni nei bambini sono invece molto più rari con il raddomiosarcoma e rare varianti di teratoma maligno che rappresentano le neoplasie più frequenti<sup>10,12-14</sup>.

Le metastasi cardiache presentano un'incidenza significativamente più alta rispetto ai tumori primitivi, che va dal 2.3 fino al 18.3%<sup>15</sup>. I tumori che più frequentemente

---

danno questo tipo di metastasi sono il polmone (37%), la mammella (7%), l'esofago (6%) e i tumori ematologici come il linfoma (20%)<sup>8</sup>.

Per quanto riguarda, infine, i trombi, che sono le masse cardiache di più frequente riscontro, hanno un'incidenza che varia dal 3 al 25%. In pazienti, però, con fibrillazione atriale o disfunzione sistolica del ventricolo sinistro l'incidenza è compresa tra il 2 e il 50%<sup>16-19</sup>, giustificando così l'utilizzo della terapia anticoagulante per la prevenzione degli eventi tromboembolici nei pazienti più a rischio<sup>20-21</sup>.

### 1.3 Classificazione

Sono diverse le possibili classificazioni delle masse cardiache, molto importante ed utilizzata è la suddivisione in base alla natura, che permette di classificare le masse come neoplastiche e non neoplastiche/pseudotumori. Le masse cardiache neoplastiche comprendono a loro volta i tumori primitivi benigni, i tumori primitivi maligni e i tumori metastatici. Gli pseudotumori includono invece tutta una serie di entità patologiche, come i trombi intracardiaci e le vegetazioni, che tendono a mimare i tumori cardiaci, rendendo la diagnosi una vera e propria sfida<sup>1</sup>.

Per i tumori cardiaci primitivi un'altra classificazione ampiamente conosciuta è utilizzata nella comunità scientifica è quella della World Health Organization (WHO), di cui si è attualmente arrivati alla 4° edizione redatta nel 2015 (Figura 2), che suddivide le lesioni in base al comportamento biologico, la sede (cuore, pericardio e grandi vasi) e la linea cellulare di origine. I tumori vengono divisi in benigni e lesioni tumour-like, maligni e tumori intermedi di comportamento incerto, con sezioni separate per i tumori a cellule germinali e del pericardio<sup>22-23</sup>.

<b>Benign Tumors and Tumor-Like Conditions</b>
Rhabdomyoma
Histiocytoid cardiomyopathy
Hamartoma of mature cardiac myocytes
Adult cellular rhabdomyoma
Cardiac myxoma
Papillary fibroelastoma
Hemangioma, NOS
Capillary hemangioma
Cavernous hemangioma
Arteriovenous malformation
Intramuscular hemangioma
Cardiac Fibroma
Lipoma
Cystic tumor of the atrioventricular node
Granular cell tumor
Schwannoma
<b>Tumors of uncertain biologic behavior</b>
Inflammatory myofibroblastic tumor
Paraganglioma
<b>Germ cell tumors</b>
Teratoma, mature
Teratoma, immature
Yolk sac tumor
<b>Malignant tumors</b>
Angiosarcoma
Undifferentiated pleomorphic sarcoma
Osteosarcoma
Myxofibrosarcoma
Leiomyosarcoma
Rhabdomyosarcoma
Synovial sarcoma
Miscellaneous sarcomas
Cardiac lymphomas
Metastatic tumors
<b>Tumors of the pericardium</b>
Solitary fibrous tumor
Malignant
Angiosarcoma
Synovial sarcoma
Malignant mesothelioma
Germ cell tumors
Teratoma, mature
Teratoma, immature
Yolk sac tumor

Figura 2: 4° edizione della classificazione WHO (World Health Organization) dei tumori del cuore e del pericardio redatta nel 2015. I tumori vengono suddivisi in benigni, maligni e in tumori intermedi o a comportamento incerto, con separate sezioni per i tumori a cellule germinali e i tumori del pericardio<sup>23</sup>.

---

### 1.3.1 Tumori cardiaci primitivi

Con tumori cardiaci primitivi si intende un gruppo eterogeneo di rare lesioni neoplastiche il cui comune denominatore è l'origine a livello del cuore e/o dei grossi vasi in prossimità di esso. Tali tumori possono essere grossolanamente suddivisi in base al comportamento biologico in benigni e maligni.

#### 1.3.1.1 Tumori primitivi benigni

Rappresentano il 90% dei tumori cardiaci primitivi<sup>7</sup>. All'interno di queste neoplasie sono presenti diversi istotipi. Tra questi i più frequenti sono:

- **Mixoma:** trattasi del tumore cardiaco primitivo più frequente, rappresentandone circa il 50% del totale<sup>5,24</sup>. Tale percentuale potrebbe tuttavia essere sottostimata poiché nei risultati ottenuti da un grande studio chirurgico si è osservato che i mixomi arrivano a rappresentare fino al 78% dei tumori cardiaci primitivi<sup>25</sup>. È prevalente nel sesso femminile, con un rapporto F/M di 1.8/1 e insorge più frequentemente in età adulta, con il 90% dei pazienti che hanno un'età compresa tra i 30 e i 60 anni<sup>26-27</sup>.

Ad oggi la linea cellulare d'origine del mixoma cardiaco è ancora dibattuta anche se si ipotizza che origini a partire dalle cellule mesenchimali multipotenti<sup>9</sup>, Kodama et al. Hanno infatti osservato come il profilo di espressione dei geni trascritti nelle cellule tumorali sia compatibile con un'origine mesenchimale<sup>28</sup>.

In recenti studi sono state trovate mutazioni inattivanti il gene PRKAR1A sia nei tumori sporadici che non-sporadici, suggerendone un coinvolgimento nella patogenesi di questi tumori<sup>23</sup>.

In circa il 75% dei casi i mixomi insorgono a livello dell'atrio sinistro, localizzandosi a livello del setto interatriale (nei pressi della fossa ovale), ma possono essere presenti anche a livello delle altre camere cardiache come l'atrio destro (10-15%) o i ventricoli, (3-4%). Ancor più raramente possono insorgere a livello delle valvole cardiache<sup>29</sup>.



Sebbene la maggioranza dei mixomi siano sporadici, nel 5-10% dei casi possono far parte di un quadro sindromico conosciuto come complesso di Carney, una sindrome genetica trasmessa a carattere autosomico dominante che si caratterizza per lo sviluppo di mixomi cardiaci, di una varietà di lesioni cutanee iperpigmentate (es: lentiggini, efelidi, nevi blu), di iperfunzionalità endocrina e di una serie di tumori extracardiaci come mixomi mucocutanei, adenomi ipofisari e schwannomi. I pazienti con mixomi cardiaci associati al complesso di Carney sono generalmente più giovani di quelli con mixomi sporadici e tipicamente sviluppano lesioni multiple, con localizzazione atipica e con tendenza alla ricorrenza dopo la resezione chirurgica<sup>30-32</sup>.

Macroscopicamente i mixomi cardiaci presentano un aspetto molto variabile. Possono infatti essere ovali, rotondi o polipoidi con superficie che generalmente è liscia o lievemente lobulata. Anche la base d'impianto è eterogenea, potendo essere peduncolati o sessili<sup>8</sup>. Internamente contengono frequentemente cisti, necrosi, calcificazioni ed emorragie<sup>27</sup>.

Anche le dimensioni risultano essere molto eterogenee ma generalmente variano da sotto il cm fino ai 15 cm di diametro, con un peso medio di 40g.

Istologicamente, nella maggioranza dei casi, il mixoma cardiaco è largamente costituito da una matrice amorfa ricca di mucopolisaccaridi, che conferisce il tipico aspetto mixoide. All'interno dello stroma, oltre a numerosi vasi sanguigni sottili, si trovano le caratteristiche cellule mixomatose, conosciute anche come cellule lepidiche. Queste cellule possono essere isolate o, più frequentemente, possono essere organizzate in piccoli nidi, in cordoni, o in strutture perivascolari. Talvolta il tessuto tumorale può essere accompagnato da emorragie, depositi di emosiderina, infiltrato infiammatorio e/o calcificazioni distrofiche<sup>9</sup>.

Il quadro clinico è dipendente dalla sede, dalle dimensioni e dalla mobilità.

Tra le manifestazioni cliniche più frequenti ci sono i sintomi costituzionali, gli eventi embolici, l'ostruzione valvolare e le aritmie<sup>8,33</sup>. È comunque importante precisare che, analogamente a tutte le alte masse, nessun segno e sintomo sia patognomonico. Generalmente tale tumore viene diagnosticato mediante ecocardiografia<sup>8</sup>.

- Fibroelastoma papillare (PFE): conosciuto anche con papilloma fibroelastico il PFE è il secondo tumore cardiaco primitivo più frequente rappresentando circa il 5% di tutte queste lesioni<sup>34</sup>. Essendo tuttavia prevalentemente asintomatico è possibile che la reale incidenza del fibroelastoma papillare sia sottostimata.

Può svilupparsi in ogni età, ma presenta un picco d'incidenza intorno ai 60 anni, senza predilezione di genere<sup>35-36</sup>.

Il PFE è un tumore benigno che origina esclusivamente a livello della superficie endocardica, prevalentemente in quella valvolare. Nella maggior parte dei casi insorge a livello della valvola aortica, seguita dalla valvola mitralica, dalla tricuspide e infine dalla polmonare. Più raramente tale lesione è stata riscontrata anche livello della superficie endocardica non valvolare, come ad esempio a livello delle corde tendinee, dei muscoli papillari o della parete delle camere cardiache<sup>37</sup>. Il PFE è più frequentemente solitario, in rari casi è però stata osservata la presenza di fibroelastomi papillari multipli<sup>38-40</sup>.

Macroscopicamente i PFE appaiono tondi, ovali o irregolari, di colore bianco-grigiastro e con la presenza di caratteristiche fronde papillari multiple che conferiscono l'aspetto di un anemone di mare, soprattutto quando posti in una soluzione salina. Formazioni trombotiche adese al tumore sono spesso presenti<sup>41</sup>. I fibroelastomi papillari sono generalmente di piccole dimensioni (10-20 mm) anche se in letteratura sono stati riportati casi di PFE fino a 70 mm<sup>35</sup>.

Istologicamente tali lesioni sono costituite da un core centrale avascolare di tessuto connettivo denso, circondato da uno strato periferico di tessuto connettivo lasso, a sua volta rivestito da un singolo strato di cellule endoteliali<sup>37</sup>.

Tipicamente i PFE sono completamente asintomatici, tuttavia in alcuni casi possono presentarsi clinicamente, in particolare attraverso degli eventi embolici. Tale tumore viene facilmente riscontrato all'ecocardiografia, dove si presenta come una massa piccola, mobile e adesa alla superficie valvolare attraverso un piccolo peduncolo. Per via delle ridotte dimensioni viene riscontrato con più difficoltà attraverso le altre metodiche di imaging<sup>24,27</sup>.

- Lipoma: trattasi di un tumore primitivo benigno costituito da adipociti maturi la cui incidenza non è molto chiara poiché in alcuni studi il lipoma e la lipomatosi ipertrofica del setto interatriale non vengono differenziati, pur trattandosi di entità patologiche differenti<sup>42-44</sup>. Tale neoplasia può svilupparsi in qualsiasi fascia d'età ma più frequentemente insorge in età adulta/anziana<sup>42</sup>.

Il lipoma cardiaco può insorgere in ogni sede. Più frequentemente origina a livello della superficie epicardica e cresce all'interno della cavità pericardica ma può svilupparsi anche nell'endocardio, in questo caso con crescita intracavitaria<sup>1</sup>.

Macroscopicamente i lipomi appaiono capsulati (differenziandosi così dalla lipomatosi ipertrofica del setto interatriale), soffici e omogenei. Le dimensioni possono essere varie, ma spesso vengono raggiunte dimensioni importanti<sup>42,45</sup>. Istologicamente sono simili ai lipomi extracardiaci e quindi costituiti da cellule adipose mature di variabili dimensioni.

Spesso i lipomi sono asintomatici, ma, dipendentemente dalla loro localizzazione, possono portare in rari casi ad una serie di complicanze tra cui la compressione delle arterie coronarie con conseguente angina (sviluppo subepicardico), l'ostruzione all'efflusso di sangue (sviluppo subendocardico) o lo sviluppo di aritmie (sviluppo intra-miocardico). L'embolizzazione è invece una manifestazione atipica essendo il tumore incapsulato<sup>8,46</sup>.

- Emangioma: è la neoplasia vascolare più comune del cuore che rappresenta circa il 4% dei tumori cardiaci benigni. Più frequentemente insorge in età adulta, sebbene possa insorgere anche in età pediatrica o neonatale<sup>47</sup>.

Tale lesione può svilupparsi in concomitanza ad emangiomi epatici, cutanei<sup>48</sup> o polmonari<sup>49</sup>.

Nel 75% dei casi l'emangioma cardiaco presenta una crescita intramurale, nel restante 25% si osserva una crescita intracavitaria. Negli adulti si localizza prevalentemente a livello del ventricolo sinistro e delle valvole cardiache, nei bambini invece l'atrio destro è la sede più rappresentata<sup>23</sup>.

Da un punto di vista istologico, così come per gli emangiomi extracardiaci, si possono distinguere tre diversi sottotipi: l'emangioma cavernoso (multipli vasi dilatati con pareti sottili), l'emangioma capillare (piccoli vasi simili ai capillari), e l'emangioma artero-venoso (arterie e vene displastiche). L'emangioma

---

cardiaco presenta generalmente delle caratteristiche istologiche intermedie ai tre diversi sottotipi<sup>50</sup>.

Macroscopicamente può essere pedunculato, potendo mimare così un mixoma cardiaco, oppure essere non capsulato con tendenza all'infiltrazione intramurale, mimando così un angiosarcoma. Il primo caso è tipico in particolare degli emangiomi capillari mentre il secondo è più frequente negli emangiomi cavernosi e artero-venosi. Le dimensioni possono essere molto variabili, arrivando in alcuni casi ad avere un diametro >8 cm<sup>9</sup>.

Negli adulti generalmente sono asintomatici e identificati in maniera incidentale. Diverso è negli infanti in cui possono manifestarsi con idrope e tamponamento cardiaco secondario ad un severo versamento pericardico<sup>23,50</sup>.

- Rbdomioma: è la neoplasia primitiva più frequente nei neonati e nei bambini. Più raramente può insorgere negli adulti. La diagnosi può essere prenatale, generalmente intorno alla 20 settimana di gestazione, con riscontro in questo caso che può essere incidentale o successivo alla presenza agli screening fetali di routine di aritmia, idrope e/o di un ritardo nella crescita uterina, o successiva alla nascita, come avviene nella maggioranza dei casi<sup>12,51</sup>.

Tale lesione è fortemente associata alla sclerosi tuberosa (60-80%), circa il 50% dei bambini affetti da tale sindrome sviluppa infatti rbdomiomi cardiaci. La sclerosi tuberosa è una patologia genetica trasmessa a carattere autosomico dominante, con penetranza ed espressività varia, che generalmente si caratterizza per la comparsa di multipli rbdomiomi cardiaci in associazione ad epilessia (a causa di lesioni neurofibromatose), disabilità intellettiva e lesioni cutanee<sup>52-54</sup>.

I rbdomiomi cardiaci originano prevalentemente a livello del miocardio ventricolare. Tipicamente sono multipli e privi di calcificazioni, permettendo quindi di distinguerli dal fibroma cardiaco, frequente anch'esso in età pediatrica.

All'istologia questa neoplasia si caratterizza per la presenza delle patognomoniche "cellule ragno", con citoplasma in posizione centrale contenente il nucleo e le miofibrille che si irradiano alla parete cellulare. I rbdomiomi da molti non vengono considerati come veri e propri tumori,

venendo descritti come degli amartromi che si sviluppano esclusivamente nel cuore<sup>12</sup>.

I sintomi, quando si presentano, possono derivare da aritmie o da complicazioni meccaniche dovute all'ostruzione del flusso sanguigno cardiaco, che, nei casi più severi, possono portare ad insufficienza cardiaca congestizia. La diagnosi viene generalmente svolta tramite l'ecocardiografia, in cui generalmente si osservano lesioni multiple intramurali o intracavitarie ben delineate, che risultano omogeneamente iperecogene<sup>55</sup>. Generalmente, nella popolazione pediatrica, i raddomiomi vanno incontro a regressione spontanea, motivo per il quale la resezione chirurgica viene riservata ai soli pazienti con sintomi significativi<sup>5,13</sup>.

- Fibroma: è il secondo tumore cardiaco primitivo per frequenza in età pediatrica<sup>55</sup>. Viene considerato come una lesione amartomatosa derivante dai fibroblasti che è presente fin dalla nascita. Ciononostante, nella maggioranza dei casi, si manifesta clinicamente solo in età più avanzata, presentandosi mediamente intorno agli 11 anni<sup>23</sup>.

Talvolta il fibroma cardiaco può rientrare nel contesto della sindrome di Gorlin, patologia genetica trasmessa a carattere autosomico dominante che si caratterizza per lo sviluppo tra le altre del carcinoma basocellulare e di anomalie scheletriche<sup>22,56-57</sup>.

Usualmente si localizza nel setto interventricolare, dove si presenta in genere come una massa singola, solida, ben definita<sup>12</sup>, con dimensioni che possono superare anche gli 8 cm di diametro, arrivando talvolta ad ostruire completamente la camera ventricolare<sup>58-59</sup>. Caratteristica è inoltre la presenza di una porzione centrale calcifica, che riflette lo scarso apporto ematico alla massa<sup>12</sup>.

Istologicamente il fibroma si caratterizza per la presenza di un gruppo omogeneo di fibroblasti frammati ad un abbondante tessuto collagene e a fibre elastiche. Nonostante la natura benigna il fibroma può infiltrare il miocardio, potendo esitare in un'intrattabile insufficienza cardiaca congestizia, con il trapianto cardiaco che rimane l'unica opzione praticabile<sup>60-61</sup>.

Più frequentemente si manifesta con disturbi della conduzione, come aritmie e/o morte improvvisa, o con sintomi riconducibili ad un'ostruzione del flusso

---

ematico, che nei casi più severi può condurre ad uno scompenso cardiaco congestizio. La resezione chirurgica è sempre raccomandata<sup>54</sup>.

- Paraganglioma: tumore che origina dai paragangli, agglomerati di cellule neuroendocrine che sono distribuiti in tutto il corpo, incluso il cuore.

I paragangliomi cardiaci, appartenenti al gruppo dei feocromocitomi extrasurrenali, sono molto rari e si localizzano più frequentemente a livello della base del cuore, in particolare tra il tronco polmonare e l'aorta ascendente. Macroscopicamente si presentano in genere come delle masse marroni, di diametro compreso tra i 3 e gli 8 cm, seppur siano stati riportati casi di tumori di 15 cm di diametro. Possono essere incapsulati, rimanendo ben delimitati rispetto al miocardio circostante, o essere infiltranti, con tendenza ad invadere le strutture adiacenti.

Istologicamente sono simili ai paragangliomi extracardiaci<sup>27</sup>.

Nella maggior parte dei casi si manifestano clinicamente con segni e sintomi secondari all'aumentata secrezione di catecolamine, tra cui palpitazioni, ipertensione arteriosa, tremore ed eccessiva sudorazione<sup>62</sup>.

Sebbene 1/3 dei paragangliomi extracardiaci siano maligni, quelli cardiaci lo sono molto raramente. In ogni caso, nella quarta edizione della classificazione WHO vengono classificati come tumori cardiaci a comportamento incerto<sup>23</sup>.

### 1.3.1.2 Tumori primitivi maligni

Sono delle neoplasie molto rare rappresentanti il 10% di tutti i tumori primitivi del cuore<sup>7</sup>. Il 90-95% dei tumori primitivi maligni è rappresentato dai sarcomi, il restante dai linfomi cardiaci e da tumori molto più rari come il mesotelioma pericardico. I sarcomi insorgono più frequentemente nell'adulto, con predilezione per l'atrio destro<sup>63</sup>.

Nonostante con l'ultima revisione della WHO si siano ridotte le problematiche nella classificazione dei sarcomi cardiaci queste permangono. Ciò è espressione dell'ampia varietà che è possibile riscontrare a livello di una singola lesione sarcomatosa cardiaca, infatti, possono essere contemporaneamente presenti aree neoplastiche con caratteristiche istologiche differenti<sup>23</sup>.

Per i tumori cardiaci primitivi maligni non è presente una classificazione TNM e, a causa della bassa frequenza, per i sarcomi cardiaci non è presente nemmeno un

---

sistema di grading specifico, motivo per il quale vengono utilizzati quelli dei sarcomi dei tessuti molli. I due principali sistemi di grading dei sarcomi dei tessuti molli che vengono utilizzati sono quelli redatti dal NCI e dalla FNCLCC. Il grado di differenziazione rappresenta il principale fattore predittivo di metastasi<sup>100-101</sup>.

Tra i principali tumori primitivi maligni cardiaci ci sono:

- **Angiosarcoma:** tumore mesenchimiale che rappresenta all'incirca il 40% dei sarcomi cardiaci. Può svilupparsi in ogni età, ma presenta un picco d'incidenza intorno alla quarta decade di vita, con una maggiore frequenza negli uomini<sup>11</sup>. Prevalentemente insorge a livello dell'atrio destro, vicino al solco atrioventricolare (80%), con tendenza ad infiltrare precocemente le strutture circostanti come il pericardio, le pareti cardiache e i grossi vasi<sup>66</sup>.

Macroscopicamente si presenta nella maggior parte dei casi come una massa irregolare, nera-rossa, di dimensioni variabili, con margini non ben definiti e con presenza di grossolane aree emorragiche<sup>67</sup>.

Istologicamente nei 2/3 l'angiosarcoma è ben differenziato, con presenza di cellule endoteliali maligne formanti vasi anastomotici irregolari o strutture papillari. Nelle forme a basso grado di differenziazione la diagnosi differenziale con l'emangioma può risultare complicata. Nel restante 1/3 dei casi l'angiosarcoma è scarsamente differenziato, con presenza di ampi spazi avascolari e aree di cellule anaplastiche o fusate. Possono essere presenti aree necrotiche e/o emorragiche<sup>11,63</sup>.

In genere si manifesta clinicamente con dolore toracico, sintomi correlati allo scompenso cardiaco destro, emopericardio e/o con aritmie ventricolari<sup>68</sup>. Spesso alla diagnosi si presenta con metastasi, in particolare a livello del polmone e del fegato, associandosi quindi ad una prognosi infausta, con una sopravvivenza media di 9-12 mesi dalla diagnosi<sup>11</sup>.

All'ecocardiografia l'angiosarcoma appare tipicamente come una massa ecogena nell'atrio destro, associata a versamento pericardico e/o infiltrazione.

Alla risonanza magnetica cardiaca, caratteristica è la captazione di mdc lungo i canali vascolari che conferisce un aspetto a "raggio di sole".

L'unica opzione terapeutica potenzialmente curativa è rappresentata dall'intervento chirurgico radicale<sup>24</sup>.

- 
- Sarcoma pleomorfo indifferenziato/Istiocitoma fibroso maligno (MFH): trattasi di un gruppo di tumori mesenchimali maligni indifferenziati rappresentati complessivamente il 24% dei sarcomi cardiaci<sup>11</sup>. Nel tempo la frequenza di tali neoplasie si è ridotta, infatti, grazie all'utilizzo dell'indagine immunoistochimica, la diagnosi di MFH viene fatta solamente quando tutte le colorazioni immunoistochimiche sono inconcludenti, permettendo così di escludere le altre forme di sarcoma<sup>9</sup>.

Prevalentemente si localizzano a livello dell'atrio sinistro, in particolare nella parete posteriore e/o nel setto interatriale e hanno una crescita intracavitaria, potendo così mimare un mixoma cardiaco<sup>69</sup>.

Macroscopicamente si presenta tipicamente come una massa bianca-giallogna o polipoide, con aree necrotico emorragiche e con un'ampia infiltrazione del miocardio e delle strutture cardiache circostanti<sup>70</sup>.

Microscopicamente è eterogeneo, potendo andare dalla presenza di un pattern "storiforme" alla presenza di aree epitelioidi indifferenziate. Per definizione si ha un marcato pleomorfismo cellulare<sup>70</sup>. Quando c'è una preponderanza di cellule fusate simil-fibroblastiche immerse in uno stroma mixoide o fibroso viene utilizzato il termine di mixofibrosarcoma<sup>23</sup>.

- Rbdomiosarcoma: neoplasia mesenchimale maligna derivante dal tessuto muscolare striato che rappresenta circa il 5% di tutti i sarcomi cardiaci. Può presentarsi in ogni età ma più frequentemente si sviluppa nei bambini e negli adolescenti, con picco d'incidenza intorno ai 14 anni<sup>11</sup>.

Tipicamente insorge a livello della parete ventricolare, dove si presenta come una grossa massa infiltrante, raggiungendo talvolta dimensioni considerevoli (>10 cm di diametro). La crescita tumorale è molto rapida e spesso il pericardio e le valvole cardiache sono coinvolti al momento della diagnosi.

A livello istologico, a differenza dei rbdomiosarcomi extracardiaci, si ha quasi esclusivamente la presenza del sottotipo embrionale che è composto da piccole cellule rotonde e da rbdomioblasti esprimenti diversi markers muscolari come ad esempio la miogenina e la mioglobina.

La prognosi è infausta<sup>63,70</sup>.



- **Leiomiomasarcoma:** raro tumore cardiaco invasivo e altamente aggressivo, derivante dal tessuto muscolare liscio, che rappresenta circa l'8% dei sarcomi cardiaci. Più spesso è diagnosticato in età adulta, con picco intorno alla quarta decade di vita<sup>71-72</sup>.

Prevalentemente tale tumore insorge a livello della parete posteriore dell'atrio sinistro, con tendenza ad invadere le vene polmonari e/o la valvola mitralica. Nel 30% dei casi si presenta con masse multiple<sup>11</sup>.

Istologicamente si caratterizza per la presenza di un fascio di cellule fusate anomale con caratteristici nuclei allungati e vacuoli perinucleari. Possono essere riscontrate aree di necrosi e cellule multinucleate<sup>70</sup>.

- **Osteosarcoma/condrosarcoma:** trattasi di un tumore mesenchimiale maligno molto raro (3-9% dei sarcomi cardiaci) che solamente a partire dalla 4° edizione della classificazione WHO, redatta nel 2015, è stato considerato come un'entità patologica distinta, infatti, precedentemente veniva classificato come un sottotipo del sarcoma pleomorfo indifferenziato. L'inserimento di tale lesione non è stato scevro da critiche, ciò è legato al fatto che spesso si tratta di sarcomi cardiaci di diversa natura presentanti al loro interno una blanda componente ossea<sup>23,73</sup>.

Differentemente dalle metastasi cardiache da osteosarcoma, che si sviluppano in genere a livello dell'atrio destro, l'osteosarcoma extrascheletrico cardiaco si sviluppa prevalentemente a livello dell'atrio sinistro, presentandosi come una grossa massa sessile adesa alla parete della camera, che talvolta può essere confusa con un mixoma cardiaco. Per via della localizzazione nella maggior parte dei casi si manifesta clinicamente con sintomi respiratori e/o con scompenso cardiaco sinistro<sup>9</sup>.

Istologicamente tale tumore è molto eterogeneo, caratteristica è però la presenza di una componente osteoblastica, che spesso può essere accompagnata da una componente condroblastica e/o fibroblastica<sup>74</sup>.

- **Sarcoma sinoviale:** tumore maligno che più frequentemente insorge nei tessuti molli vicino alle articolazioni degli arti superiori ed inferiore, ma che può svilupparsi anche in altri tessuti e organi tra cui il cuore. Nello specifico il sarcoma sinoviale cardiaco è un tumore raro che rappresenta meno del 5% dei sarcomi cardiaci<sup>63</sup>. Riguardo la patogenesi si è osservata un'associazione tra l'esposizione all'asbesto e lo sviluppo di tale tumore<sup>75</sup>.

---

Nella maggior parte dei casi si localizza a livello dell'atrio sinistro o a livello pericardico, in quest'ultimo caso risulta di fondamentale importanza fare un'adeguata diagnosi differenziale con il mesotelioma maligno.

Istologicamente si possono avere due diverse varianti, quella bifasica, che è composta da due tipologie di cellule, ossia le cellule fusate e le cellule epitelioidi, e la variante monofasica, più frequente nel cuore, che è costituita esclusivamente dalle cellule fusate<sup>70</sup>.

- Linfoma: trattasi di un linfoma non-Hodgkin extranodale localizzato esclusivamente nel cuore e/o nel pericardio. Il linfoma cardiaco primario è molto raro è rappresenta circa l'1,3 % dei tumori cardiaci primari. È più frequente nei maschi, con rapporto M/F di 3/1, e presenta un picco d'incidenza intorno alla sesta decade di vita<sup>76-77</sup>.

Tale neoplasia insorge prevalentemente nel cuore destro, con eventuale interessamento posteriore delle camere sinistre. Seppur sia molto più raro, è possibile che vi sia un coinvolgimento esclusivo del cuore sinistro<sup>78</sup>.

Da un punto di vista clinico si manifesta principalmente con dispnea, dolore toracico, aritmie, sincope, versamento pericardio e/o con scompenso cardiaco congestizio. I classici sintomi dei linfomi sono invece più rari.

È il tumore cardiaco maligno che risponde meglio alla terapia medica, ciononostante la prognosi rimane infausta, con una sopravvivenza media di 7 mesi dalla diagnosi<sup>76,79</sup>.

### **1.3.2 Tumori cardiaci secondari**

Le metastasi cardiache sono molti più frequenti dei tumori primitivi, con un'incidenza stimata intorno al 10%<sup>72</sup>. È comunque importante sottolineare come l'incidenza sia variabile e dipendente da una serie di fattori tra cui il sesso, l'età e la tipologia di tumore primario sottostante.

Le lesioni secondarie possono interessare qualsiasi area del cuore, sebbene la sede che più frequentemente viene coinvolta sia il pericardio (64-69%), seguita dall'epicardio (25-34%), dal miocardio (29-32%) e infine dall'endocardio (3-5%). Nella maggioranza dei casi la diffusione metastatica interessa più di un sito cardiaco<sup>80</sup>.

Le neoplasie primarie extracardiache possono diffondere al cuore attraverso diverse vie:

- Estensione diretta: tipica dei tumori intratoracici. Più frequentemente si ha un interessamento pericardico.
- Diffusione per via ematogena: tale via di diffusione si verifica più spesso in alcuni tumori come il melanoma ed il linfoma.
- Diffusione per via linfatica: principale via di diffusione che prevalentemente porta allo sviluppo di metastasi pericardiche, seguite da quelle epicardiche e miocardiche.
- Diffusione intracavitaria: via di diffusione più rara che può verificarsi in alcune neoplasie, come ad esempio il carcinoma renale e l'epatocarcinoma. Mediante tale modalità di diffusione si ha generalmente un interessamento endocardico<sup>15</sup>.

Come visto precedentemente l'incidenza varia in base al sesso. Negli uomini il tumore che più frequentemente dà metastasi al cuore è il carcinoma polmonare (31,7%), seguito dal carcinoma esofageo (28,7%) e dal linfoma (11,9%). Anche nelle donne il carcinoma del polmone è il più comune con il 35,9%, seguito dal linfoma (17%) e dal cancro mammario (7,5%). Nelle donne sono state inoltre descritte lesioni metastatiche da carcinoma della cervice.

Quando si parla di tumori cardiaci secondari, oltre all'incidenza assoluta, è sempre bene considerare anche la propensione che i diversi tumori primari hanno nel dare questo tipo di lesioni, infatti, seppur siano meno frequenti, i più alti tassi di metastasi al cuore si hanno con il melanoma ed il mesotelioma pleurico. Altri tumori con un alto tasso di metastasi sono i carcinomi ovarici, gastrici, renali e pancreatici<sup>80</sup>.

Le dimensioni delle masse tumorali secondarie possono essere molto varie, andando da 1–2 mm a > 2 cm di diametro. L'aspetto istologico del tumore è solitamente simile a quello del sito primario.

Il più delle volte tali tumori rimangono asintomatici, tuttavia, quando si manifestano clinicamente lo possono fare in modo estremamente variegato, ad esempio attraverso dispnea, palpitazioni e/o con segni e sintomi riconducibili ad un tamponamento cardiaco<sup>81</sup>.

---

### 1.3.3 Pseudotumori cardiaci

Con tale termine ci si riferisce ad un gruppo eterogeneo di masse cardiache non neoplastiche che nella loro totalità risultano molto più frequenti dei tumori cardiaci. Di fondamentale importanza è riconoscere e distinguere adeguatamente tali lesioni dalle neoplasie vere e proprie in quanto l'approccio terapeutico risulta completamente differente.

Al contrario di quanto si potrebbe pensare gli pseudotumori si associano ad un'elevata morbilità e mortalità, infatti, seppur privi di potenziale maligno, possono condurre ad una serie di complicanze come aritmie ed eventi embolici<sup>82</sup>.

I principali pseudotumori riscontrabili a livello del cuore sono:

- Trombi: rappresentano la massa cardiaca più frequente. Possono svilupparsi in ogni camera cardiaca ma più frequentemente si localizzano nel cuore sinistro. Oltre alla sede, i trombi intramurali possono essere molto variabili anche per morfologia, dimensioni e motilità<sup>83</sup>.

Quando si sviluppano nell'atrio sinistro generalmente si localizzano a livello dell'auricola e nella maggior parte dei casi vengono identificati in pazienti con fibrillazione atriale, atriomegalia e/o con valvulopatia mitralica. Anche la presenza di una protesi valvolare mitralica o di un aneurisma del setto interatriale può predisporre allo sviluppo di tale lesione. In tale sede i trombi possono presentarsi come masse peduncolate, mimando così un mixoma atriale. Quelli che insorgono nel ventricolo sinistro si localizzano prevalentemente a livello apicale, associandosi in genere ad una disfunzione sistolica, con o senza dilatazioni aneurismatiche, ad una cardiopatia ischemica e/o ad una cardiomiopatia dilatativa.

A livello del cuore di destra, invece, le formazioni trombotiche si sviluppano nella maggior parte dei casi in presenza di protesi della valvola tricuspide, di cateteri vascolari o nel contesto di un'embolia polmonare.

In assenza di una cardiopatia sottostante lo sviluppo di tali lesioni è meno comune, ma può verificarsi comunque in soggetti con stati di ipercoagulabilità, con malattie autoimmuni, in particolare la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, con neoplasie maligne o in gravidanza<sup>22</sup>.

- Vegetazioni e altre lesioni infettive: con vegetazioni si intendono delle masse non neoplastiche che possono essere suddivise in base all'etiologia in infettive e non infettive. In entrambi i casi il *primum movens* è rappresentato da un danno a livello della superficie endoteliale, con conseguente esposizione del tessuto sottostante e formazione di microtrombi. Nelle forme infettive si ha inoltre l'adesione e la colonizzazione di microorganismi circolanti con successiva formazione della vegetazione<sup>84</sup>.

Le vegetazioni infettive, che altro non sono che l'espressione di un'endocardite infettiva, generalmente di natura batterica, sono delle lesioni rare che più frequentemente si sviluppano nei maschi di età avanzata.

Nella maggioranza dei casi si presentano come masse mobili, irregolari e di variabili dimensioni che tendono a localizzarsi a livello delle valvole cardiache, in particolare quelle cuore sinistro. Il coinvolgimento delle valvole del cuore destro è più raro e si verifica tipicamente in pazienti con cardiopatie congenite, nei portatori di cateteri intracardiaci e/o di altri devices ed in coloro che abusano di droghe per via endovenosa<sup>85</sup>.

Fondamentali al fine della diagnosi, oltre al sospetto clinico, sono i criteri di Duke<sup>84,86</sup>.

Le vegetazioni non infettive sono invece delle lesioni molto rare che si sviluppano secondariamente a condizioni sistemiche come il lupus eritematoso sistemico, la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, la febbre reumatica e la gravidanza.

Tipicamente si presentano come masse piccole e irregolari che tendono a localizzarsi lungo le linee di chiusura dei lembi valvolari, con valvole che per il resto risultano normali<sup>87</sup>.

Altre lesioni infettive che tendono a mimare i tumori cardiaci sono:

- Tuberculoma: massa cardiaca molto rara che è espressione della tubercolosi cardiaca. Solitamente si localizza nel pericardio o nel cuore di destra, in particolare a livello atriale. Può essere singolo o multiplo ed è di solito strettamente demarcato dal parenchima circostante<sup>88</sup>.
- Aspergilloma: lesione cardiaca molto rara secondaria ad un'infezione da parte dei miceti del genere *Aspergillus*. Si riscontra nella maggior parte

---

dei casi in pazienti immunosoppressi trapiantati. Spesso è refrattaria alla terapia antifungina ed è generalmente mortale<sup>89</sup>.

- Cisti idatidea: lesione infettiva secondaria ad un'infezione da parte dell'*ecchinococcus granulosus* che può presentarsi come una massa cardiaca intracavitaria o intramurale<sup>89</sup>.

- Lesioni cistiche:

- Cisti pericardica: trattasi di una lesione congenita benigna che nella maggior parte dei casi viene riscontrata incidentalmente alla radiografia del torace<sup>90</sup>. Sebbene tali masse siano congenite, vengono diagnosticate più frequentemente in età adulta, senza predilezione di genere.

Tali cisti sono generalmente uniloculari, ripiene di liquido sieroso e rivestite da una parete liscia e sottile costituita da cellule mesoteliali. Possono raggiungere dimensioni considerevoli, superando talvolta i 16 cm di diametro. Prevalentemente si localizzano a livello dell'angolo cardiofrenico destro, seguito dal sinistro e da altre sedi.

Il più delle volte le cisti pericardiche sono asintomatiche, quando si manifestano, tuttavia, tendono a farlo con dispnea, dolore toracico, tosse, palpitazioni fino ad arrivare, nei casi più gravi, ad insufficienza cardiaca congestizia. Il trattamento è riservato esclusivamente ai casi in cui si manifesta clinicamente<sup>92</sup>.

- Tumore cistico del nodo atrioventricolare (AV): rara lesione congenita composta da ghiandole ectopiche che si sviluppa a livello del nodo atrioventricolare. Insorge più frequentemente nelle donne (rapporto F/M di 3/1) con diagnosi che viene più frequentemente eseguita intorno ai 38 anni.

Macroscopicamente si presenta come una lesione multicistica di dimensioni variabili, tipicamente tra i 2 e i 20 mm. Istologicamente è costituita da lesioni cistiche benigne rivestite da un epitelio cuboide o squamoso.

A causa della posizione, tale lesione si manifesta in genere con un BAV completo. Nel 10% dei pazienti conduce a morte improvvisa<sup>23,93</sup>.

- Cisti ematica (valvolare): cisti congenita dell'endocardio valvolare che prevalentemente si localizza a livello della linea di chiusura dei lembi

delle valvole AV. Di solito tali cisti sono multiple, di piccole dimensioni e con scarsa rilevanza clinica<sup>9</sup>.

- Cisti broncogena: rara lesione congenita che in una piccola percentuale di casi può insorgere a livello cardiaco, localizzandosi, in tal caso, a livello epicardico o miocardico. Spesso si associa a malformazioni congenite del cuore.

Il più delle volte tali cisti vengono diagnosticate nei bambini<sup>94</sup>.

- Lipomatosi ipertrofica del setto interatriale (LHAS): trattasi di una lesione benigna, ad eziopatogenesi sconosciuta, caratterizzata da un massivo deposito di tessuto adiposo a livello del setto interatriale. È una condizione molto frequente, con una prevalenza del 1-8% della popolazione generale. L'incidenza aumenta con l'età (picco al di sopra dei 65 anni) e con il BMI<sup>44</sup>.

Macroscopicamente la LHAS si presenta come una lesione non capsulata composta da tessuto adiposo omogeneo, che, per definizione, ha dimensioni superiori ai 2 cm. Istologicamente si caratterizza per la presenza di adipociti maturi iperplastici, comunemente frammisti a cardiomiociti ipertrofici intrappolati<sup>44,95</sup>.

Nonostante nella maggior parte dei casi rimanga asintomatica può presentarsi clinicamente con aritmie sopraventricolari, con ostruzione della vena cava e/o con scompenso cardiaco congestizio<sup>96</sup>.

- Lesioni calcifiche: con tumore calcifico amorfo si intende una lesione calcifica non neoplastica con localizzazione intracavitaria, più frequentemente ventricolare, che può talvolta raggiungere i 9 cm di diametro. Istologicamente è costituito da detriti di fibrina e calcificazioni distrofiche senza cellularità o atipie significative. In un certo senso, possono assomigliare ad un'endocardite trombotica non infettiva se non fosse per le loro dimensioni e per la loro posizione tipicamente non valvolare<sup>97</sup>.

Altre lesioni calcifiche sono le calcificazioni distrofiche dell'anulus mitralico, trattasi di lesioni non neoplastiche che talvolta possono essere falsamente diagnosticate all'ecocardiogramma come tumori atrioventricolari<sup>11</sup>.

---

## 1.4 Presentazione clinica

Le masse cardiache possono manifestarsi in modo estremamente variegato, potendo andare da una completa asintomaticità, con diagnosi che in questo caso risulta accidentale, ad uno scompenso cardiaco congestizio o ad una morte cardiaca improvvisa.

È importante sottolineare inoltre come i segni e sintomi delle masse siano molto aspecifici, simili a quelli presenti in altre frequenti malattie cardiologiche, come le patologie valvolari e la cardiopatia ischemica, richiedendo pertanto un'accurata diagnosi differenziale. Tra i sintomi più comuni ci sono infatti la dispnea, il dolore toracico, le palpitazioni, le sincopi e la febbre, tutti frequenti anche in altre condizioni cliniche<sup>72</sup>.

Sono diversi i fattori che influenzano la presentazione clinica, tra questi di particolare importanza ci sono la natura della massa, le dimensioni, la velocità di crescita, la friabilità e soprattutto la localizzazione<sup>97-98</sup>.

La presentazione clinica delle masse intracavitarie può essere riassunta nella triade, originariamente descritta da Manhaim<sup>99</sup> per i mixomi atriali, composta da:

- Ostruzione: la massa insorgendo a livello delle camere cardiache occupa spazio e ostruisce il flusso ematico.

Le manifestazioni tipiche sono la lipotimia e la sincope, in particolare queste si possono verificare quando la lesione si localizza a livello dell'atrio sinistro e prolassa all'interno del ventricolo sinistro durante la diastole, come accade più frequentemente nei mixomi peduncolati. Altre possibili manifestazioni, tipiche soprattutto di masse di grandi dimensioni e/o in soggetti con una cardiopatia di base, sono l'insufficienza cardiaca congestizia acuta con edema polmonare o lo scompenso cardiaco del cuore destro, con tutto ciò che consegue, come il turgore delle giugulari, il fegato da stasi e gli edemi periferici. In alcuni casi, inoltre, le masse intracavitarie possono interferire con la dinamica valvolare, esitando in stenosi e/o insufficienza valvolare.

Se insieme alla crescita della massa si ha un aumento delle dimensioni dell'atrio si possono sviluppare aritmie atriali come il flutter o la fibrillazione atriale<sup>22</sup>.

- Eventi embolici: frequente complicanza delle masse intracavitarie che si verifica, nella maggior parte dei casi, nelle lesioni del cuore sinistro più friabili,



tra cui i trombi, le vegetazioni infettive, i mixomi villosi e i fibroelastomi papillari, presentanti un elevato rischio di embolizzazione. I pazienti con minimi sintomi cardiaci, alterazioni emodinamiche e con piccole lesioni hanno una maggior propensione a sviluppare eventi embolici<sup>100</sup>.

Gli emboli sistemici possono portare a conseguenze drastiche se ad essere interessati sono il circolo cerebrale o coronarico, portando rispettivamente a attacchi ischemici transitori (TIA) o ictus e ad infarto miocardico acuto. Seppur più rari possono verificarsi anche eventi embolici a livello splenico, mesenterico, renale e/o dell'asse femoro-popliteo<sup>33</sup>.

Le masse intracavitare del lato destro possono invece essere la fonte di emboli polmonari distali con conseguente infarto e/o ipertensione polmonare<sup>9</sup>.

- Sintomi sistemici o costituzionali: sintomi estremamente aspecifici secondari al rilascio in circolo di citochine pro-infiammatorie. Tra questi i più frequenti sono la febbre, il malessere, l'ipo-anoressia, il calo ponderale, l'astenia e le artro-mialgie. Associate ai sintomi costituzionali si hanno in genere delle alterazioni agli esami di laboratorio tra cui leucocitosi, anemia emolitica, trombocitopenia, aumento della PCR e della VES. Tutte queste manifestazioni, che possono essere presenti sia nei tumori cardiaci, sia in alcuni pseudotumori, in particolare nelle vegetazioni e nelle altre lesioni infettive, creano confusione, in quanto orientano il clinico verso altre entità patologiche, ritardando così l'identificazione della massa cardiaca<sup>72</sup>.

Sono stati osservati più raramente anche il fenomeno di Raynaud, il clubbing digitale e, nel caso dei mixomi, delle manifestazioni inusuali come la mononeuropatia multipla<sup>101-102</sup>.

Infine, altri possibili sintomi sistemici sono quelli secondari all'aumentato rilascio di catecolamine, tipici dei paragangliomi cardiaci<sup>62</sup>.

Le masse con crescita intramurale, che nella maggior parte dei casi sono tumori cardiaci maligni, sia primitivi che secondari, quando si manifestano clinicamente lo fanno in genere con aritmie, con scompenso cardiaco e/o con cardiopatia ischemica, che sono rispettivamente il risultato di un'invasione del tessuto di conduzione cardiaca, di un'infiltrazione del tessuto contrattile del cuore e della compressione o invasione delle arterie coronarie<sup>22</sup>.

---

Infine, alcune masse cardiache, come ad esempio le neoplasie secondarie, possono insorgere o interessare in un secondo momento il pericardio. In questo caso i pazienti possono sviluppare segni e sintomi riconducibili ad un versamento pericardico, che nei casi più severi può esitare in un tamponamento cardiaco. Raramente è stata riscontrata anche la presenza di una pericardite costrittiva<sup>80</sup>.

## 1.5 Diagnosi

Per la diagnosi e la caratterizzazione delle masse cardiache possono essere eseguiti una moltitudine di esami di imaging, sia di primo livello, come l'ecocardiografia transtoracica, sia di secondo livello, come l'ecocardiografia transesofagea, la RMC, la TC e la PET, che risultano complementari tra di loro<sup>8</sup>. Nonostante siano presenti più esami di imaging tra cui scegliere, attualmente, l'unico gold standard diagnostico è rappresentato dall'analisi istopatologica, che consente di definire con certezza l'eziologia della massa.

Il primo passo del processo diagnostico prevede l'identificazione della massa cardiaca, che può essere accidentale, con la lesione che viene riscontrata incidentalmente durante un esame di imaging, in genere l'ecocardiografia, svolto per un altro motivo, oppure può essere successiva alla comparsa di segni e sintomi suggestivi<sup>24</sup>.

Una volta identificata la lesione, l'obiettivo è quello di definirne la natura. Prima di ricorrere a ulteriori indagini diagnostiche risulta di fondamentale importanza valutare il contesto clinico di insorgenza, raccogliendo informazioni circa l'età, il sesso, le comorbidità ed eventuali segni e sintomi. Ciò è di fondamentale importanza perché, ad esempio, una massa cardiaca in un bambino è più probabilmente un rabdomioma o un fibroma, mentre un paziente con fibrillazione atriale o con cardiopatia ischemica avrà verosimilmente un trombo intramurale. Una volta valutato il contesto clinico sarà importante identificare le caratteristiche della lesione (Tabella I), tra cui la localizzazione anatomica, la sede di impianto, la dimensione, la morfologia, la mobilità e le implicazioni che essa comporta a livello cardiaco, valutando quindi la presenza di un'eventuale ostruzione del flusso ematico, di un coinvolgimento valvolare, di un'alterazione della funzione sistolica e/o diastolica o di un versamento pericardico<sup>97,103</sup>.

*Tabella 1: Caratteristiche all'imaging che aiutano nel differenziare tra tumori benigni e maligni.*

<b>Caratteristiche</b>	<b>Benigno</b>	<b>Maligno</b>
<b>Margini</b>	Ben definiti	Scarsamente definiti, irregolari
<b>Localizzazione intracavitaria</b>	+++	+/-
<b>Localizzazione intramiocardica</b>	+/-	+++
<b>Base d'impianto endocardica (se intracavitaria)</b>	Stretta	Ampia
<b>Base d'impianto sul setto interatriale (se atriale)</b>	+++	-/+
<b>Dimensioni &lt; 5 cm</b>	+++	-/+
<b>Mobilità</b>	+++	+/-
<b>Enhancement</b>	+/-	+++
<b>Lesioni multifocali o lesioni pericardiche</b>	+/-	+++
<b>Versamento pericardico</b>	-/+	+++
<b>Noduli pericardici/polmonari</b>	-	+
<b>Invasione delle strutture circostanti (valvole, miocardio, pericardio, vasi, pleura, etc.)</b>	-	+

La Risonanza magnetica cardiaca (RMC), come si vedrà successivamente in questa trattazione, è emersa come una tecnica diagnostica non invasiva di fondamentale importanza nella valutazione dei pazienti con sospetto di massa cardiaca. In particolare è utile nell'identificazione e nella caratterizzazione tissutale delle lesioni intracardiache<sup>104</sup>.

Nei successivi paragrafi verranno trattati più nello specifico gli esami diagnostici che più frequentemente vengono utilizzati nella valutazione delle masse cardiache.

---

### 1.5.1 Ecocardiografia

Tecnica di imaging che ha completamente stravolto la storia clinica dei pazienti con masse cardiache, infatti, precedentemente alla sua introduzione, la diagnosi in vivo era pressoché impossibile e quasi esclusivamente svolta in sede di riscontro autoptico<sup>105</sup>.

L'ecocardiogramma transtoracico (ETT) bi-dimensionale è di solito il primo esame diagnostico che viene utilizzato per la valutazione di una sospetta massa cardiaca, infatti, tale metodica, ha un ruolo chiave nell'identificare la presenza di lesioni intracardiache, determinandone la localizzazione, le dimensioni, la morfologia e la mobilità. Consente inoltre di valutare le loro conseguenze emodinamiche, come ad esempio la stenosi e/o l'insufficienza valvolare e di valutare la presenza di anomalie associate, come ad esempio il versamento pericardico<sup>106-108</sup>.

I principali vantaggi di tale esame sono l'elevata accuratezza diagnostica, la semplicità di esecuzione, la facile accessibilità, i bassi costi, l'elevata risoluzione spaziale e temporale nell'identificare masse piccole e mobili, come ad esempio le vegetazioni valvolari e i fibroelastomi, e la possibilità di valutare il flusso ematico intracardiaco mediante l'ecocardiografia color-Doppler.

Le principali limitazioni includono la scarsa finestra acustica in pazienti obesi, con enfisema o con un ridotto spazio intercostale, la scarsa capacità di identificare lesioni pericardiche e paracardiache, il fatto che è una metodica operatore dipendente e soprattutto che presenta una limitata capacità di caratterizzazione tissutale<sup>8</sup>.

Nel caso in cui l'ETT bi-dimensionale sia inconcludente e/o nel caso in cui si vogliano ricavare informazioni aggiuntive è possibile ricorrere ad altre modalità di esecuzione, tra cui l'ecocardiografia transtoracica tri-dimensionale, l'ecocardiografia transesofagea (EET) e/o l'ecocardiografia con mezzo di contrasto. L'ETT tri-dimensionale è una modalità non invasiva molto utile nella valutazione preoperatoria e intraoperatoria delle masse cardiache in quanto consente di ricostruire tridimensionalmente la lesione stessa, permettendo così di migliorarne la visualizzazione e di ottenere delle informazioni aggiuntive sulla localizzazione e sulla forma, utili ai fini della diagnosi<sup>109-110</sup>.

---

L'ecocardiogramma con mezzo di contrasto è una modalità di eco che può essere utilizzata per identificare le masse cardiache nei pazienti con un'inadeguata finestra acustica e/o per differenziare tra le diverse tipologie di lesione cardiache. Possono essere osservati tre differenti patterns contrastografici nelle masse: si può avere una completa assenza di *enhancement*, suggerendo la presenza di un trombo, che è generalmente avascolare; si può avere un *enhancement* parziale, con ridotta intensità dei pixel rispetto al miocardio circostante, indicativo di una massa scarsamente vascolarizzata, come ad esempio un mixoma; infine si può avere un *enhancement* completo, con un'intensità più alta rispetto al miocardio adiacente, suggerendo la presenza di una massa altamente vascolarizzata, che in genere si tratta di tumori maligni a rapida crescita. I principali limiti di tale metodica includono la necessità di avere strutture adeguate e di avere del personale con un'adeguata esperienza, oltre ai potenziali effetti avversi legati alla somministrazione del mezzo di contrasto. Per tali ragioni l'ecocardiografia con mezzo di contrasto viene ad oggi poco utilizzata nella pratica clinica<sup>111-112</sup>.

L'EET è un esame diagnostico molto importante che presenta una risoluzione migliore per le masse del cuore sinistro rispetto all'ecocardiogramma transtoracico perché l'impedenza acustica è minore e il trasduttore ha una risoluzione spaziale più alta. Proprio per tale ragione è l'ideale per un'accurata valutazione delle piccole lesioni cardiache a livello dell'atrio sinistro e/o della valvola mitralica<sup>114</sup>. Molto utile è inoltre lo svolgimento intraoperatorio dell'EET che permette di confermare in tempo reale il successo del debulking chirurgico. Consente inoltre di valutare la comparsa o meno di una nuova disfunzione valvolare dopo la resezione di masse infiltranti le valvole atrioventricolari e di confermare l'assenza di uno shunt intracardiaco residuo dopo la riparazione settale. Qualche volta l'ecocardiografia transesofagea può inoltre essere utilizzata per guidare la biopsia di masse delle camere destre del cuore, in particolare delle neoplasie maligne inoperabili di cui è importante conoscere l'istologia per scegliere la corretta terapia chemioterapica<sup>22,72</sup>. Di contro si tratta di un esame invasivo e presenta uno scarso campo visivo per alcune strutture anatomiche importanti come l'arco aortico, la vena cava inferiore e l'apice del ventricolo sinistro.

Sia l'ETT che EET hanno una buona sensibilità nell'identificare le masse cardiache, rispettivamente del 93,3% e del 96,8%<sup>105</sup>.

---

Indipendentemente dalla modalità di esecuzione gli obiettivi dell'ecocardiogramma, quando si approccia ad un paziente con sospetto di massa cardiaca, sono:

- Identificazione della massa cardiaca: per tale obiettivo è importante che l'operatore abbia un'adeguata esperienza nello svolgimento dell'ecocardiogramma e abbia conoscenza della normale anatomia cardiaca, delle varianti fisiologiche, dei residui embrionali e delle caratteristiche delle diverse lesioni. È importante inoltre che la massa cardiaca sospetta sia visualizzata durante il ciclo cardiaco in diverse proiezioni, con un trasduttore appropriato e con i giusti settaggi dello scanner. Tutto ciò è molto importante in quanto consente di ridurre al minimo la probabilità che l'operatore svolga una diagnosi errata<sup>9</sup>. Il rischio iniziale è infatti che un artefatto ultrasonografico, una variante fisiologica e/o un residuo embrionale vengano erroneamente scambiati per una massa cardiaca. Le varianti anatomiche e i residui embrionali che più frequentemente vengono mal interpretati come lesioni cardiache includono la rete di Chiari, la valvola di Eustachio, i noduli di Aranzio, la crista terminalis e il Coumadin ridge<sup>22,107</sup>.

- Differenziazione tra tumore e pseudotumore: una volta appurato che si tratti di un'effettiva massa cardiaca è importante valutare se si tratta di una lesione neoplastica o non neoplastica, che si ricordano essere molto più frequenti rispetto alle prime.

Mediante un'accurata valutazione della localizzazione, della morfologia e del quadro clinico del paziente è possibile fare diagnosi differenziale tra le tre principali masse intracardiache, ossia i trombi, le vegetazioni e i tumori. Nella maggior parte dei casi i trombi intramurali si presentano all'ecocardiogramma come masse omogeneamente ecogeniche, avascolari, con scarsa mobilità che si localizzano in genere a livello dell'auricola dell'atrio sinistro in pazienti con fibrillazione atriale, in particolare in quelli con atriomegalia e/o a livello di aree cardiache ipo-acinetiche.

Le vegetazioni si presentano invece come lesioni irregolari, altamente mobili, con movimento indipendente a quello delle strutture cardiache, localizzate in genere a livello valvolare in pazienti con valvulopatia o con protesi valvolare e con sintomi costituzionali associati<sup>22,82</sup>.

Altri pseudotumori frequenti sono le cisti pericardiche che si presentano all'ecocardiografia come lesioni ipoecogene, ben definite, localizzate nei pressi del bordo cardiaco, in genere all'esterno dell'atrio destro<sup>91</sup>.

- Differenziazione tra neoplasia benigna e maligna: tale distinzione con la sola ecocardiografia è molto complicata essendo la capacità di caratterizzazione tissutale molto scarsa. Nonostante questo grosso limite è comunque possibile ipotizzare la natura e l'istotipo del tumore sulla base di alcune caratteristiche ecografiche come il numero delle lesioni, la localizzazione, la struttura ecogena, la vascolarizzazione e la presenza o meno di calcificazioni<sup>27,107,113</sup>.

### **1.5.2 RX del torace**

Trattasi in genere del primo esame di imaging che viene eseguito nei pazienti sintomatici. Da tale esame possono emergere una serie di reperti anomali aspecifici, tra cui la cardiomegalia, il versamento pleurico e pericardico, aree di consolidamento polmonare e/o anomalie nel contorno cardiaco.

È importante sottolineare come tutte le anomalie che possono essere riscontrate sono aspecifiche, potendo essere individuate anche in altre patologie cardiache. Inoltre, la presenza di un RX del torace normale non permette di escludere la presenza di una massa cardiaca<sup>115</sup>.

### **1.5.3 Tomografia Computerizzata**

Ottima tecnica diagnostica che permette, con un'unica acquisizione, di valutare tutte le strutture presenti nel torace e nell'addome<sup>116-117</sup>. I recenti progressi tecnologici della TC, inclusa la possibilità di sincronizzare tale esame con il ciclo cardiaco (*ECG-gated*), hanno reso tale metodica molto importante nella valutazione e nello studio delle masse cardiache, in particolare nei pazienti in cui lo svolgimento della RMC è controindicato e/o in quei pazienti in cui gli altri esami di imaging sono risultati inconcludenti<sup>118</sup>.

I vantaggi della TC sono molteplici, tra questi ci sono la semplicità e la velocità di esecuzione, la presenza di un'elevata risoluzione spaziale per la valutazione del cuore e delle strutture circostanti (come polmoni, pleura e mediastino), che la rende di fatto come la miglior metodica di imaging per i pazienti in cui si sospetta la

---

presenza di una metastasi cardiaca, e la presenza di una maggior capacità di caratterizzazione tissutale delle masse rispetto all'ecocardiografia. In particolare la TC è ottima per valutare la vascolarizzazione delle masse (a seguito della somministrazione di mezzo di contrasto), permettendo così di distinguere un trombo da un tumore cardiaco e per la valutazione delle lesioni che presentano grasso, aree liquide e soprattutto calcifiche. Altri vantaggi includono la possibilità di sincronizzare la TC con il ciclo cardiaco tramite l'elettrocardiogramma (*ECG-gated*), riducendo così al minimo gli artefatti legati al movimento del cuore e permettendo così di delineare con maggiore precisione i margini della lesione e la possibilità di valutare in concomitanza l'anatomia delle arterie coronarie attraverso una TC-coronarica, molto utile nel caso in cui si sospetti un'invasione di tali vasi. I principali limiti includono l'esposizione a radiazioni ionizzanti, il rischio di sviluppo di una nefropatia indotta da mezzo di contrasto, la presenza di una minor capacità di caratterizzazione tissutale e di una minor risoluzione temporale rispetto alla RMC, la scarsa capacità di valutare il coinvolgimento valvolare e la possibilità che la qualità delle immagini venga compromessa nel caso in cui la tecnica *ECG-gated* venga eseguita in pazienti con tachicardia o aritmia<sup>1</sup>.

Pertanto tale esame, considerati i diversi vantaggi e svantaggi, è utile in primo luogo a distinguere tra tumori e pseudotumori cardiaci, attraverso la valutazione del *contrast uptake*, che riflette la vascolarizzazione della massa. In secondo luogo è utile nella distinzione tra tumori benigni e maligni, attraverso la valutazione di una serie di caratteristiche lesionali. In particolare, le caratteristiche che si associano a malignità includono l'elevato diametro della massa (> 3 cm), la presenza di margini lesionali irregolari, di versamento pericardico, di una densità solida, di invasione delle strutture circostanti e di un elevato *contrast uptake*. La presenza di calcificazioni non è invece molto utile nel distinguere la natura della massa<sup>2</sup>.

Infine la TC è di fondamentale importanza nei pazienti con neoplasia maligna extracardiaca in cui si sospetta un coinvolgimento cardiaco.

Prima di eseguire la TC cardiaca, i dati demografici del paziente, l'habitus corporeo, la frequenza cardiaca basale, il ritmo, l'indicazione dello studio e l'accesso venoso devono essere ben valutati. Ciascuno di questi fattori può infatti aiutare a personalizzare la TC cardiaca per rispondere alla domanda diagnostica posta e determinare così la dose di radiazioni da somministrare<sup>119</sup>.



---

### 1.5.4 Tomografia ad emissione di positroni

La PET con  $^{18}\text{F}$ -fluorodesossiglucosio (FDG) è un esame diagnostico che viene utilizzato per visualizzare il metabolismo cellulare e quindi valutare l'attività metabolica. Tale metodica ha acquisito nel tempo una sempre maggior importanza nello studio delle masse cardiache. In particolare tale esame è utile per la distinzione tra tumori benigni e maligni, per valutare la presenza di metastasi a distanza e per valutare la presenza di un'eventuale recidiva post resezione chirurgica<sup>121-122</sup>.

I limiti della PET includono la necessità di eseguire una preparazione dietetica per sopprimere la captazione di FDG dal miocardio normale<sup>120</sup>, la scarsa sensibilità rispetto alla risonanza magnetica cardiaca e la possibilità che vi siano falsi positivi, come ad esempio nel caso della lipomatosi ipertrofica del setto interatriale (pseudotumore con alta attività metabolica)<sup>123</sup>.

Da uno studio di D'angelo et al. si è evidenziato come fondamentalmente siano 4 i parametri della  $^{18}\text{F}$ -FDG PET che permettano di incrementare l'accuratezza nel definire la natura della massa, ossia il *maximum standardized uptake value* ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), il *mean standardized uptake value* ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ), il *metabolic tumour volume* (MTV) e il *total lesion glycolysis* (TLG). Tutti tali parametri risultano molto più alti nei tumori cardiaci maligni rispetto ai benigni, non permettendo tuttavia di distinguere una lesione primaria da una secondaria. Sempre in tale studio è stato inoltre definito come cut-off del  $\text{SUV}_{\text{max}}$  un valore di 4.9<sup>2</sup>. In un precedente studio di Rahbar et al. era invece stato individuato come cut-off del  $\text{SUV}_{\text{max}}$  un valore di 3.5, con una sensibilità del 100% e una specificità del 86%<sup>121</sup>, mentre Nensa et al. hanno identificato un cut-off ottimale di 5.2 con una sensibilità del 100% e una specificità del 92%<sup>124</sup>.

Seppur nella maggioranza dei casi si utilizzi il  $^{18}\text{F}$ -FDG come tracciante è stato osservato che per alcune tipologie di tumori, come il paraganglioma cardiaco e i tumori cardiaci secondari a neoplasie neuroendocrine, con la PET con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE si ottengano delle informazioni più accurate<sup>125</sup>.

Prevalentemente, la tomografia ad emissione di positroni viene utilizzata in combinazione con la TC o, più raramente, con la RMC. Tali combinazioni permettono di ottenere informazioni più dettagliate sulle masse cardiache, migliorando così l'accuratezza diagnostica<sup>2,121</sup>.

---

La PET/RMN è ad oggi poco utilizzata nella pratica clinica, venendo eseguita principalmente per scopi di ricerca. I principali vantaggi della PET/RMN rispetto alla PET/TC includono una minore esposizione alle radiazioni e una migliore capacità di caratterizzazione tissutale. I tempi di esame più lunghi sono tra i limiti principali dell'attuale tecnologia PET/RMN<sup>126</sup>.

Una promettente applicazione per la PET/RMN è la sorveglianza della recidiva dei cardiaci, infatti il riscontro della presenza di late gadolinium enhancement (LGE) con la sola RMN cardiaca non permette di discriminare tra recidiva della malattia e fibrosi residua<sup>124</sup>.

### **1.5.5 Analisi istopatologica**

L'analisi istopatologica rimane ad oggi il gold standard diagnostico delle masse cardiache, che permette di stabilire con certezza la natura benigna o maligna della massa e l'istotipo. L'indagine immunocitochimica è sempre raccomandata.

Prima della chirurgia, la diagnosi tissutale può essere svolta attraverso l'esame citologico del liquido pericardico e/o pleurico o attraverso la biopsia endomiocardica, metodica che consente di prelevare per via transvenosa, attraverso un biotomo, campioni tissutali provenienti da masse cardiache destre. Il primo biotomo è stato introdotto da Sakakibara e Konno nel 1962<sup>22,127-128</sup>.

È comunque importante sottolineare come la biopsia endomiocardica non sia una tecnica scevra da rischi, infatti, in una piccola percentuale di casi (0.14-1.55%) si possono verificare una serie di complicanze come il versamento pericardico, lo pneumotorace, eventi aritmici e deficit neurologici focali<sup>129</sup>. Proprio per tali ragioni si ricorre alla biopsia endomiocardica solo in determinati casi, in particolare si esegue in quei pazienti in cui la resezione chirurgica non è possibile e la diagnosi istologica è necessaria ad impostare la corretta strategia terapeutica.

Più frequentemente la diagnosi tissutale è ottenuta intraoperatoriamente, attraverso un esame estemporaneo, o in seguito alla resezione chirurgica della massa intracardiaca<sup>8</sup>.

## 1.6 Terapia

La gestione delle masse cardiache può essere molto varia e dipendente da una serie di parametri, andando da un semplice follow-up ad una completa resezione chirurgica.

I fattori che devono essere valutati accuratamente prima di scegliere l'approccio terapeutico più adeguato includono la natura della lesione, la presenza o meno di manifestazioni cliniche riconducibili alla massa e le caratteristiche lesionali, in particolare la localizzazione, la dimensione e la friabilità.

Importante fattore che bisogna considerare è quindi la natura della massa cardiaca, infatti, la strategia terapeutica cambia considerevolmente a seconda che la lesione presente sia non neoplastica o neoplastica e, in quest'ultimo caso, a seconda che sia un tumore benigno o maligno. Nella maggior parte dei casi gli pseudotumori vengono trattati con una terapia medica e/o gestiti attraverso un programma di follow-up, mentre le neoplasie cardiache vengono in genere trattate, previa candidabilità del paziente, chirurgicamente.

Oltre alla natura della massa è importante valutare la presenza di un quadro clinico associato. Infatti, una volta appurato che la sintomatologia sia effettivamente riconducibile alla lesione e non ad altre condizioni patologiche, è necessario considerare il trattamento della massa cardiaca indipendentemente dalla natura della stessa.

Infine, nella scelta del percorso terapeutico più appropriato, è fondamentale tenere conto delle caratteristiche della lesione, dalle quali dipende la probabilità che si sviluppino nel tempo complicanze potenzialmente fatali, in particolare di tipo embolico. Ad esempio, in presenza di una massa cardiaca molto friabile asintomatica e localizzata nel cuore sinistro, si può prendere in considerazione, dopo avere valutato rischi e benefici, una terapia chirurgica a scopo preventivo<sup>107</sup>.

### 1.6.1 Terapia medica

Il trattamento medico delle masse cardiache varia a seconda della condizione con cui si ha a che fare.

Nel caso delle vegetazioni di natura infettiva è importante cominciare fin da subito una terapia antibiotica empirica. Il trattamento, che deve durare per almeno 4-6

---

settimane, può essere modificato in base ai risultati della coltura, ai modelli di resistenza, alla gravità dell'infezione e alla presenza o assenza di materiale protesico. In generale, la terapia antibiotica combinata per via endovenosa è da preferire alla monoterapia. Ciò consente da un lato di ridurre il rischio di insorgenza di farmacoresistenza e dall'altro consente di fornire un'attività antimicrobica sinergica<sup>84,130</sup>. Nel caso dei trombi è prevista invece una terapia anticoagulante<sup>131</sup>. In tutte le altre lesioni non neoplastiche in genere non è richiesto alcun intervento terapeutico, limitandosi al solo follow-up.

Diverso è il caso della terapia medica nelle masse neoplastiche, che è utilizzata prevalentemente nelle forme maligne, seppur possa essere impiegata anche in alcuni tumori benigni al fine di prevenire complicanze emboliche. Più nel dettaglio:

- Fibroelastoma papillare: dato l'elevato rischio di embolizzazione presente in questi tumori, nei pazienti non candidabili all'intervento chirurgico può essere presa in considerazione l'impostazione di una terapia anticoagulante con aspirina o Coumadin<sup>35</sup>. Infatti, in linea teorica, le piastrine possono raggrupparsi all'interno delle fronde del fibroelastoma papillare e microembolizzare. Le raccomandazioni all'utilizzo della terapia anticoagulante tuttavia non sono ancora state stabilite a causa della mancanza di studi adeguati<sup>72</sup>.
- Sarcoma: la chemioterapia in questa tipologia di tumori rappresenta una valida opzione terapeutica<sup>70,132</sup>. Può essere utilizzata a scopo neoadiuvante, indicata nei pazienti con lesioni avanzate al fine di ridurre la dimensione tumorale prima dell'intervento chirurgico, o a scopo adiuvante, con l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva a seguito della resezione chirurgica. La chemioterapia adiuvante è raccomandata sia in presenza di un sarcoma del cuore destro<sup>133</sup>, sia in uno del cuore sinistro<sup>134</sup>. I chemioterapici che più frequentemente vengono utilizzati nei sarcomi cardiaci includono l'adriamicina e l'ifosfamida o la gemcitabina e il docetaxel. Per il trattamento dell'angiosarcoma cardiaco può inoltre essere preso in considerazione l'utilizzo di inibitori dell'angiogenesi in combinazione alla chemioterapia standard<sup>135</sup>.

La radioterapia può essere utile in alcuni pazienti con sarcoma cardiaco, tuttavia, l'importante tossicità miocardica ne limita l'utilizzo<sup>136</sup>.

- Linfoma: la chemioterapia è la principale soluzione terapeutica in questi tumori. Si sono ottenuti buoni risultati utilizzando i regimi CHOP e R-CHOP

(rituximab, ciclofosfamide, adriamicina, vincristina e prednisone), similmente agli altri linfomi non-Hodgkin<sup>76,137-138</sup>.

- Metastasi: il trattamento in questo caso è più difficile. Nei tumori cardiaci secondari in genere si opta per una terapia palliativa a base di chemioterapici, con farmaci e dosi scelti in base al tumore primitivo sottostante e alle caratteristiche dei pazienti<sup>80</sup>. Sono stati svolti alcuni studi sull'immunoterapia con anti-PD1 e anti-CTLA4 che sembrano aumentare la sopravvivenza dei pazienti con metastasi<sup>139</sup>.

### **1.6.2 Terapia chirurgica**

Più raramente la terapia chirurgica può essere riservata per il trattamento degli pseudotumori. Ad esempio nei trombi e nelle vegetazioni cardiache il trattamento chirurgico può essere eseguito in quei casi in cui la terapia medica non è risolutiva o nei casi in cui la lesione si associ ad un elevato rischio di complicanze, principalmente emboliche. Negli altri pseudotumori, come ad esempio le cisti pericardiche, il trattamento chirurgico può essere invece riservato a quei casi in cui le masse si manifestano clinicamente<sup>8</sup>.

Per quanto riguarda i tumori cardiaci, ad eccezione del linfoma, la resezione chirurgica rappresenta la prima scelta terapeutica. Quando è indicata, il paziente dev'essere indirizzato a centri con esperienza nella cardiocirurgia pediatrica o dell'adulto, a seconda dei casi.

Entrando più nel dettaglio, tutti i tumori cardiaci benigni sintomatici devono essere trattati chirurgicamente, ad eccezione dei raddomiomi, che spesso regrediscono spontaneamente e dei fibromi nel caso in cui non siano resecabili e le aritmie siano controllabili con la sola terapia antiaritmica.

L'asportazione chirurgica di tumori benigni, anche se piccoli e diagnosticati incidentalmente, dovrebbe sempre essere presa in considerazione anche nel caso in cui le lesioni siano endocavitare e localizzate nel cuore sinistro, a causa del rischio embolico.

Diverso è per i tumori benigni asintomatici del cuore destro, in questo caso infatti, in assenza di difetti settali, si può ricorrere solamente ad un programma di follow-up<sup>22</sup>.

---

Nei sarcomi l'escissione completa è raramente possibile. La decisione di intervenire chirurgicamente è complessa e dipende da una serie di variabili, inclusa la localizzazione, la dimensione, l'istologia, il grado di infiltrazione miocardica, il rapporto con le valvole e le altre strutture cardiache, la presenza o assenza di metastasi e la potenzialità di eseguire una resezione radicale. Anche variabili più generali come l'età, la fragilità e le comorbidità del paziente devono essere valutate prima che venga presa la decisione finale. Nel caso in cui sia possibile eseguire una resezione completa, la terapia chirurgica porta ad un miglioramento della prognosi, rispetto alla sola terapia medica<sup>140-141</sup>.

### **1.6.3 Trapianto cardiaco**

In alcune neoplasie benigne primitive, il trapianto cardiaco rappresenta l'ultima opzione terapeutica. È questo ad esempio il raro caso di fibromi non resecabili che infiltrano massivamente il miocardio<sup>58</sup>. Nel caso in cui il fibroma si dovesse sviluppare nel contesto della sindrome di Gorlin, il trapianto è tuttavia controindicato<sup>67,142</sup>.

Il trapianto cardiaco rappresenta inoltre un'opzione per il trattamento di sarcomi localmente aggressivi non resecabili, solamente nel caso in cui non si abbia la presenza di metastasi. Ciononostante, a causa dell'elevato tasso di metastasi dei sarcomi cardiaci e della scarsa disponibilità di donatori, l'utilizzo di tale approccio è attualmente limitato<sup>143</sup>.

---

## 2 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Negli anni la risonanza magnetica ha subito uno sviluppo tale da rendere questa metodica fondamentale per lo studio di un ampio spettro di condizioni patologiche. Il suo utilizzo in ambito cardiovascolare è stato tuttavia possibile solo a partire dall'inizio degli anni '90, successivamente al miglioramento delle apparecchiature magnetiche e all'introduzione di sequenze sincronizzate al battito cardiaco e alla fase respiratoria che hanno consentito di ridurre gli artefatti legati al movimento del cuore<sup>144</sup>. Ad oggi in ambito cardiovascolare rappresenta, grazie all'alta riproducibilità e all'alta risoluzione spaziale, il *gold standard* per la valutazione della massa cardiaca, dei volumi cardiaci, dello spessore del miocardio, della frazione di eiezione, della cinetica cardiaca e della perfusione miocardica. Altra caratteristica fondamentale è la presenza di un'elevata capacità di caratterizzazione tissutale<sup>144</sup>. Altri aspetti che hanno contribuito all'ampia diffusione di tale tecnica diagnostica sono la non invasività, la buona sicurezza, dovuta all'assenza di radiazioni ionizzanti e la buona tolleranza da parte dei pazienti<sup>145</sup>. I principali limiti invece includono la controindicazione allo svolgimento della RMC in pazienti che hanno devices non rimovibili non RM-compatibili e/o che soffrono di claustrofobia<sup>8</sup>.

Le principali patologie cardiache studiate attraverso tale esame includono la cardiopatia ischemica, le cardiomiopatie primitive (es. cardiomiopatia dilatativa ed ipertrofica) e secondarie, le cardiopatie da accumulo (es. amiloidosi e malattia di Fabry) e le masse cardiache<sup>146</sup>.

### 2.1 Risonanza magnetica cardiache nelle masse

L'introduzione di tale esame ha considerevolmente modificato il percorso diagnostico nei pazienti con sospetta massa cardiaca. La RMC è infatti attualmente il miglior strumento diagnostico non invasivo a disposizione per fornire informazioni sulle caratteristiche delle masse cardiache tra cui la localizzazione, la morfologia, la dimensione, l'estensione, le relazioni topografiche, l'infiltrazione delle strutture circostanti e l'impatto emodinamico. Inoltre, una delle proprietà più interessanti di tale metodica è la presenza di un'elevata capacità di differenziazione tra i diversi tessuti, che consente di identificare nelle masse cardiache la presenza

---

di tessuto adiposo, di aree necrotiche, emorragiche, di fibrosi, di calcificazioni e la vascolarizzazione<sup>147</sup>. Ciononostante, una precisa caratterizzazione tissutale in termini istopatologici è possibile solo in alcuni casi, come ad esempio per il lipoma<sup>148</sup>.

La RMC risulta quindi molto utile nell'identificazione e nella caratterizzazione delle masse cardiache, consentendo di differenziare, con un'elevata accuratezza diagnostica, i trombi intramurali e altri pseudotumori dalle lesioni neoplastiche e i tumori benigni da quelli maligni<sup>104,149-150</sup>. Tutti questi aspetti sono molto importanti in quanto la gestione dei pazienti è spesso guidata dalla diagnosi ottenuta con la risonanza magnetica, inclusa la terapia anticoagulante se è stato individuato un trombo o l'esclusione di ulteriori approfondimenti diagnostici se viene esclusa la presenza di una massa o se viene individuata una pseudomassa, come nel caso di residui embrionali prominenti<sup>149</sup>.

Per lo svolgimento di una corretta caratterizzazione delle masse cardiache è richiesta l'integrazione di informazioni ottenute dalle diverse sequenze di RMC che si hanno a disposizione. Possono essere utilizzati diversi protocolli, tra i più utilizzati c'è quello della *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (SCMR)<sup>151-153</sup>, che prevede l'acquisizione di sequenze *Cine*, importanti in primo luogo per confermare la localizzazione e la morfologia della massa e per consentire una valutazione della mobilità della lesione; in secondo luogo tali sequenze sono usate per valutare le conseguenze funzionali che la massa comporta, di sequenze *T1-weighted turbo spin echo* (T1w-TSE) e *T2-weighted turbo spin echo* (T2w-TSE) con e senza *fat saturation*, *first pass perfusion* (FPP), per valutare la vascolarizzazione lesionale, sequenze con *long inversion time* (long-TI), utili per identificare le formazioni trombotiche endocavitarie e sequenze in *late gadolinium enhancement* (LGE), che consentono di indagare la presenza di fibrosi<sup>149</sup>.

In base alle differenti caratteristiche del segnale nelle immagini pesate in T1 e in T2 e all'uptake di contrasto è possibile differenziare tra i vari tessuti (tabella 1)<sup>9</sup>.

Nei successivi sotto-paragrafi verranno trattate più nel dettaglio le caratteristiche alla RMC delle principali masse cardiache.



Tabella II: Caratteristiche del segnale RMC nei diversi tessuti nelle sequenze T1-w e T2-w.

Tessuto	T1	T2	Uptake del contrasto
<b>Liquido</b>	Ipointenso (---)	Iperintenso (+++)	Assente
<b>Mixoide</b>	Ipointenso (---)	Iperintenso (+++)	Scarso
<b>Adiposo</b>	Iperintenso (+++)	Iperintenso (++)	Assente
<b>Necrotico</b>	Ipointenso (--)	Iperintenso (+++)	Assente
<b>Fibroso</b>	Ipointenso (--)	Intensità variabile	Scarso
<b>Calcifico</b>	Ipointenso (---)	Ipointenso (---)	Assente
<b>Vascolarizzato</b>	Ipointenso (--)	Iperintenso (++)	Marcato

### 2.1.1 Pseudotumori alla RMC

Nei trombi intracardiaci le caratteristiche del segnale nelle immagini pesate in T1 e in T2 sono dipendenti dal tempo di insorgenza. I trombi acuti generalmente risultano isointensi rispetto al miocardio sia nelle sequenze T1-w che T2-w, poiché l'emoglobina è ancora nello stato ossigenato. Nei trombi subacuti l'emoglobina è stata metabolizzata a metaemoglobina, che ha un differente effetto paramagnetico, risultando in genere iperintensi nelle immagini T1-w e iso-ipointensi nelle immagini T2-w. Infine, i trombi cronici organizzati risultano ipointensi sia nelle sequenze T1-w che T2-w. I trombi inoltre, essendo avascolari, si caratterizzano per l'assenza di uptake di contrasto, pertanto, le sequenze FPP e LGE sono molto utili per differenziarli dai tumori, che in genere sono vascolarizzati. Comunque, nei trombi cronici può essere osservato raramente del contrast enhancement periferico nelle immagini LGE, a causa del contenuto fibrotico<sup>147,154</sup>.

Le cisti pericardiche appaiono alla RMC come lesioni omogenee e ben demarcate ipo-isointense nelle sequenze T1-w e iperintense nelle sequenze T2-w. Non c'è uptake di contrasto nelle immagini LGE<sup>147</sup>.

---

### 2.1.2 Tumori primitivi benigni alla RMC

Risultano tipicamente ben definiti e con assenza di irregolarità e di infiltrazione.

I mixomi si presentano in genere come masse peduncolate adese al setto interatriale con un'intensità di segnale eterogenea nelle diverse sequenze a seconda del contenuto della lesione. Nella maggior parte dei casi risultano ipo-isointense nelle sequenze T1-w e iperintense nelle sequenze T2-w, a causa dell'elevato contenuto di acqua presente nel tessuto mixomatoso. Le sequenze Cine sono molto importanti per la diagnosi di mixoma in quanto tali lesioni risultano molto mobili, prolassando occasionalmente attraverso la valvola mitrale. Dopo la somministrazione di mezzo di contrasto i mixomi possono avere un enhancement eterogeneo<sup>147,155</sup>.

I fibroelastomi papillari vengono individuati più raramente alla risonanza magnetica cardiaca a causa delle loro piccole dimensioni. Quando vengono visti appaiono come masse mobili, omogenee, adese alle valvole cardiache che risultano isointense nelle immagini T1-w e iperintense nelle immagini T2-w.

Il lipoma si presenta come una lesione capsulata omogenea, iperintensa sia nelle immagini pesate in T1 che in T2. In questo caso la tecnica del fat suppression consente di confermare facilmente la natura adiposa della massa<sup>148</sup>.

I raddomiomi presentano delle caratteristiche del segnale alla RMC simili a quelle del normale miocardio, risultando isointensi nelle immagini T1-w e iso-iperintensi nelle immagini T2-w. Le sequenze LGE non mostrano in genere un importante enhancement in queste lesioni<sup>156</sup>.

I fibromi nelle sequenze Cine si presentano in genere come delle masse non contrattili localizzate a livello ventricolare. Nelle sequenze T1-w e T2-w appaiono ipointense rispetto al miocardio sano circostante<sup>156</sup>.

### 2.1.3 Tumori maligni alla RMC

Si presentano in genere come masse di grandi dimensioni, scarsamente definite e infiltranti le strutture circostanti.

I sarcomi alla RMC si caratterizzano per la presenza di caratteristiche di aggressività e per la presenza di un marcato enhancement che può essere eterogeneo a causa di aree necrotiche ed emorragiche<sup>150</sup>. In particolare, negli angiosarcomi è

caratteristica la captazione di mdc lungo i canali vascolari che conferisce un aspetto a raggio di sole<sup>11</sup>.

I linfomi cardiaci si presentano in genere come masse di grosse dimensioni, omogenee e isointense sia nelle sequenze T1-w che in quelle T2w. A differenza delle altre lesioni maligne presentano tipicamente uno scarso uptake di contrasto nelle sequenze LGE<sup>147</sup>.

Le metastasi cardiache non hanno un aspetto specifico alla RMC e le caratteristiche del segnale sono variabili. L'enhancement post contrasto si ha comunque nella maggior parte delle lesioni<sup>157</sup>.

---

## STUDIO CLINICO

### 1. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli scopi di questi studio sono molteplici. Innanzitutto ci si è posti l'obiettivo di descrivere la distribuzione delle caratteristiche cliniche, demografiche e di Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) nei pazienti con diagnosi alla RMC di tumore benigno, maligno o trombo.

Il secondo scopo dello studio è quello di valutare l'accuratezza diagnostica della RMC nel distinguere tra trombi intracardiaci, lesioni benigne e maligne confrontando la diagnosi ottenuta alla Risonanza Magnetica Cardiaca con quella ottenuta all'istologia (gold standard diagnostico). Successivamente si andrà a valutare la capacità di caratterizzazione tissutale della RMC confrontando tra questa e l'analisi istopatologica la presenza di infiltrazioni, di adiposità, di edema, di aree necrotico-emorragiche, di vascolarizzazione e di fibrosi.

Per ultimo, ci si è posti l'obiettivo di valutare l'outcome dei pazienti con diagnosi alla RMC di tumore benigno, maligno e trombo e di indagare il valore prognostico, indipendentemente dalla diagnosi, di alcune caratteristiche cliniche e di RMC presenti nei pazienti con massa cardiaca.

## 2. MATERIALIE METODI

### 2.1. Popolazione dello studio

Sono stati valutati retrospettivamente i pazienti che sono stati sottoposti a RMC per sospetto di massa cardiaca presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova tra il giugno 2004 e il gennaio 2022. Attraverso la ricerca abbiamo identificato 92 pazienti; di questi sono poi stati esclusi quelli in cui alla RMC non è stata identificata la presenza di una massa cardiaca (8) ed i pazienti in cui è stata riscontrata la presenza di una pseudomassa (11), come una normale variante anatomica e/o un residuo embrionale prominente. Alla fine sono stati arruolati nella coorte dello studio 73 pazienti con una massa cardiaca, i quali sono poi stati suddivisi ulteriormente in tre gruppi in base alla diagnosi ottenuta alla RMC: tumori benigni (27), tumori maligni (22) e trombi (24).

Tra i pazienti inclusi nella coorte abbiamo avuto a disposizione la diagnosi eziologica certa di 34 pazienti, essendo questi stati sottoposti ad analisi istologica (ottenuta attraverso biopsia endomiocardica, analisi del campione chirurgico o tramite riscontro autoptico), che rappresenta il gold standard diagnostico. Inoltre, tra i pazienti sottoposti ad analisi istologica, abbiamo avuto a disposizione il referto istologico di 11 pazienti, con annesse caratteristiche tissutali della massa, importanti per poter fare il confronto con le caratteristiche osservate alla RMC.

### 2.2. Raccolta dati

Tutti i dati dei pazienti sono stati ricavati dalle cartelle cliniche informatizzate, contenenti informazioni riguardanti:

- a. Dati demografici quali nome e cognome, data di nascita, età alla diagnosi e sesso.
- b. Dati clinici come il peso, l'altezza il, BMI (Body Mass Index) e il BSA (Body Surface Area).
- c. Dati anamnestici: (1) presenza di fattori di rischio cardiovascolare (FDRCV) quali familiarità per patologie cardiovascolari, abitudine tabagica o ex abitudine tabagica, ipertensione arteriosa, diabete mellito e dislipidemia; (2) presenza di neoplasie maligne extracardiache al momento

---

della diagnosi o precedenti ad essa; (3) positività per storia cardiologica (tra cui la cardiopatia ischemica, valvulopatie ed eventi aritmici), con focus a parte sulla presenza o meno di pregressi eventi aritmici; (4) quadro clinico presente al momento della diagnosi. Nel dettaglio è stata valutata la classe NYHA (*New York Heart Association*), la presenza di angor/dolore toracico, di cardiopalmo, di episodi sincopali di origine non vaso-vagale, di astenia, di tosse, di edemi declivi, di febbre e di eventi embolici.

- d. Caratteristiche riguardanti le masse cardiache ottenute tramite la RMC. In particolare si è andati a valutare: (1) la natura delle masse cardiache (tumore benigno, tumore maligno, trombo), (2) la presenza di masse multiple, (3) la visualizzazione precontrasto, (4) la localizzazione (atrio destro, ventricolo destro, atrio sinistro, ventricolo sinistro, valvola mitralica, valvola aortica, valvola tricuspide, valvola polmonare, intramiocardica e pericardica), (5) il diametro in mm, (6) la motilità, (7) le caratteristiche del segnale nelle immagini T1w e T2w (con il segnale che può essere ipointenso, isointenso, iperintenso, o con intensità variabile rispetto al normale miocardio), (8) le immagini di perfusione al primo passaggio (FPP), le immagini long-TI, (9) le immagini late gadolinium enhancement (LGE), (10) la presenza di infiltrazioni, (11) le caratteristiche tissutali (adiposità, edema, aree necrotico-emorragiche, vascolarizzazione e fibrosi), (12) la presenza di versamento pericardico (quando presente se è lieve, <10 mm, moderato, tra i 10 e i 20 mm o severo, >20 mm), (13) la presenza di ripetizioni pericardiche, (14) la presenza di alterazione della cinetica cardiaca, (15) la frazione di eiezione (FE) e infine, (16) la presenza di ostruzione valvolare.
- e. Caratteristiche riguardanti le masse cardiache ottenute, quando eseguita, tramite l'analisi istologica, quali la tipologia della massa (tumore benigno, tumore maligno o trombo), la presenza di infiltrazione, di adiposità, di edema, di aree necrotico-emorragiche, di vascolarizzazione e di fibrosi.
- f. Gestione del paziente, valutando in particolare se il paziente con massa cardiaca, nel caso in cui sia stato trattato, sia stato sottoposto a chemioterapia, a radioterapia e/o a terapia chirurgica.
- g. I decessi per tutte le cause e la sopravvivenza in mesi dalla diagnosi.

La raccolta dati va dal giugno 2004, anno del primo riscontro su cartella clinica informatizzata di un paziente con sospetta massa cardiaca che è stato sottoposto a risonanza magnetica, al maggio 2022, periodo in cui è stato effettuato l'ultimo aggiornamento del database.

### **2.3. Risonanza magnetica cardiaca**

Gli esami di risonanza magnetica, sono stati svolti mediante l'utilizzo di uno scanner a 1,5 T (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). Le diverse immagini sono state acquisite con gating elettrocardiografico e a paziente supino ed in apnea respiratoria di durata variabile (12-15 s), sulla base della compliance del paziente ed alla frequenza cardiaca. Tutte le immagini di RMC sono state analizzate utilizzando CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada).

È stato utilizzato un protocollo dedicato completo per le masse cardiache utile a consentire la caratterizzazione tissutale, morfologica e funzionale, comprendente sequenze Steady-State-Free-Precession (SSFP) Cine, utilizzate per una valutazione anatomica e funzionale; sequenze T1-pesate Turbo Spin Echo (T1w-TSE) con e senza fat suppression e sequenze T2-pesate Turbo Spin Echo (T2w-TSE). Dopo la somministrazione per via endovenosa di gadolinio, in particolate di Gadobenate Dimeglutine (Multihance, Bracco Italia), mezzo di contrasto paramagnetico, nella dose di 0,2 mmol/kg di peso corporeo, sono state acquisite le immagini di perfusione al primo passaggio (FPP) e due set di immagini late gadolinium enhancement (LGE): uno con il tempo d'inversione settato per annullare il normale miocardio e l'altro con il tempo d'inversione lungo (long-TI) per annullare i trombi (~700 ms). Le immagini Cine sono state acquisite in tutti i piani cardiaci standard e mirati, mentre tutte le altre sequenze (T1w, T2w, FPP, long-TI, LGE) sono state ottenute in 2 piani ortogonali ottimizzati e, quando necessario, in piani cardiaci che si sono dimostrati ottimali per la valutazione di ciascuna massa cardiaca.

## 2.4. Diagnosi alla RMC e diagnosi finale

Tutti gli esami di Risonanza Magnetica Cardiaca sono stati interpretati in maniera indipendente da due osservatori esperti (con esperienza di livello III), uno specialista radiologo e uno cardiologo. L'interpretazione si è basata sulle caratteristiche all'imaging delle lesioni cardiache. Un algoritmo dell'approccio all'interpretazione utilizzato dai medici è riportato nella Figura 3.

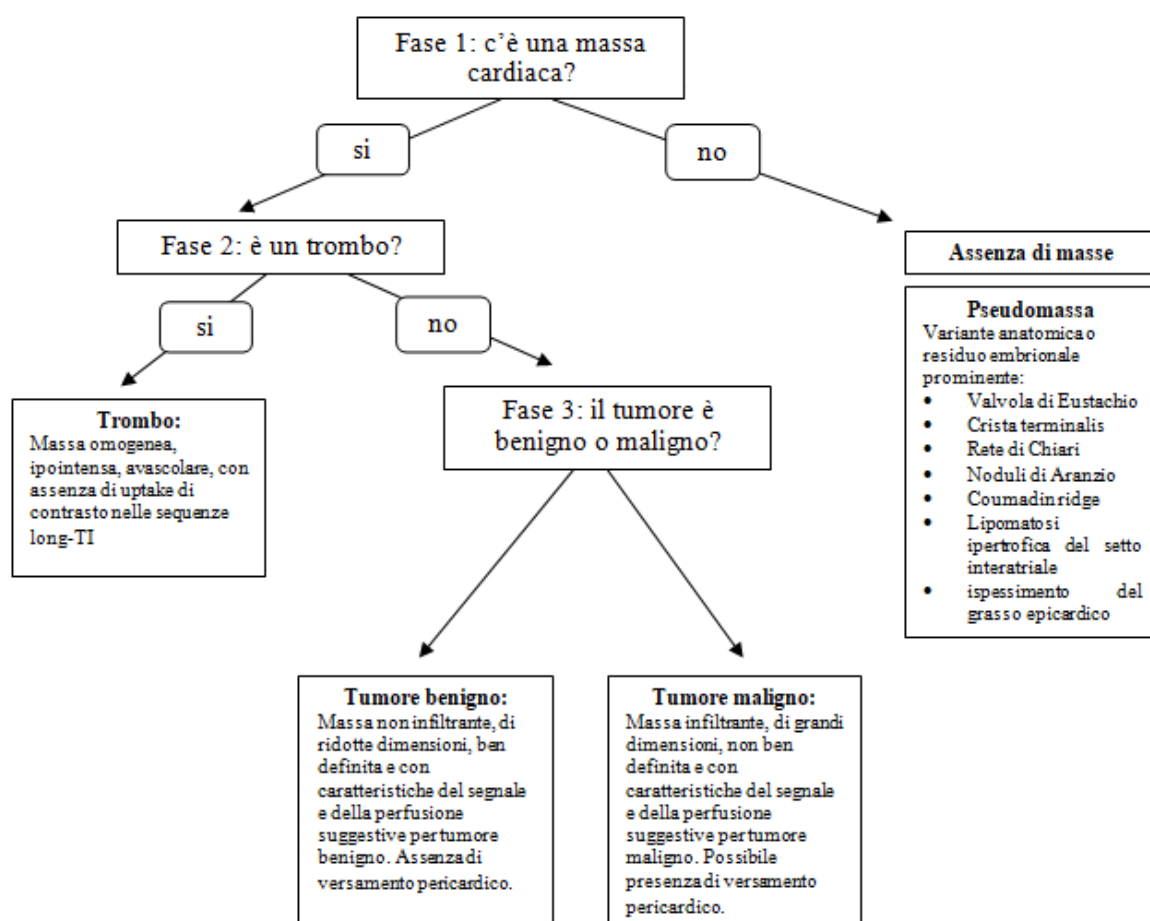


Figura 3: Algoritmo diagnostico utilizzato nei pazienti sottoposti a RMC per sospetto di massa cardiaca.

Per escludere la presenza di una massa cardiaca è necessario che non sia stata individuata alcuna lesione o che sia presente una struttura che sia stata erroneamente considerata come una massa nelle precedenti indagini diagnostiche. Una pseudomassa viene invece diagnosticata quando viene identificata la presenza di un prominente residuo embrionale (la valvola di Eustachio, la crista terminalis, la rete di Chiari, i noduli di Aranzio etc.) o di una normale variante anatomica (lipomatosi



ipertrofica del setto interatriale, ispessimento del grasso epicardico etc.), erroneamente considerati come masse cardiache nei precedenti esami di imaging.

La diagnosi di trombo è stata fatta sulla base della localizzazione, con massa generalmente localizzata a livello di un'area ipo-acinetica (spesso infartuata), a livello di un catetere venoso centrale (senza segni e sintomi di infezione) o a livello dell'auricola dell'atrio sinistro in paziente con fibrillazione atriale nota e in base alla caratterizzazione tissutale, con massa in genere che risulta omogenea, isointensa e con assenza di uptake di contrasto nelle sequenze long-TI post-contrastografiche.

La diagnosi di tumore benigno o maligno è stata fatta sulla base di diverse caratteristiche inclusa la localizzazione, le dimensioni, la mobilità, l'omogeneità del segnale, la presenza di infiltrazioni, le caratteristiche del segnale e della perfusione, dalle quali è stato possibile ricavare la composizione della massa ((i) adiposità, con iperintensità del segnale nelle sequenze T1w e T2w, che viene soppresso nelle sequenze fat suppression e assenza di uptake di contrasto, (ii) edema, con iperintensità nelle sequenze T2w e TIRM, (iii) aree necrotico-emorragiche, con presenza di un segnale disomogeneo, generalmente ipointenso nelle sequenze T1w e iperintenso nelle immagini T2w e con la presenza di uno scarso enhancement, (iiii) vascolarizzazione, con perfusione nelle immagini di primo passaggio e (iiii) fibrosi, con uptake di contrasto nelle immagini LGE) e la presenza di segni associati alla massa, in particolare la presenza e la gravità del versamento pericardico e la presenza di ostruzione valvolare.

La diagnosi finale, nei 34 pazienti in cui è stata svolta l'analisi istologica, è stata realizzata a seguito dell'esecuzione dell'esame anatomopatologico presso l'Anatomia Patologica Cardiovascolare dell'università di Padova.

---

## 2.5. Analisi statistica

Le variabili categoriche sono state presentate come frequenza (percentuali), le variabili continue con normale distribuzione come media  $\pm$  deviazione standard e le variabili continue con una distribuzione non normale sono presentate come mediana e differenza interquartile [IQR; dal 25° al 75° percentile]. Per le variabili categoriche la comparazione tra gruppi è stata eseguita con il test del chi quadrato ( $\chi^2$ ) o con il test esatto di Fisher (per la comparazione di piccoli gruppi), per le variabili continue con distribuzione normale la comparazione è stata eseguita con test t-Student e per le variabili continue con distribuzione non normale è stata eseguita con test di Kruskal-Wallis. Per la valutazione dell'accuratezza diagnostica della RMC nel distinguere tra trombi, tumori benigni e maligni sono stati adattati modelli logistici, considerando la valutazione all'istologia come risposta e quella alla risonanza magnetica come predittore. È stata poi estratta l'AUC (Area Under the Curve) dalla corrispondente curva ROC (Receiver operating characteristics). Per l'analisi della sopravvivenza si è ricorso allo stimatore di Kaplan-Meier e per indagare l'associazione tra le variabili di interesse con la comparsa dell'evento mortalità per tutte le cause, è stato utilizzato un modello di regressione di Cox univariato. I risultati dei modelli di Cox sono stati riportati come Hazard Ratio (HR), Intervallo di Confidenza (CI) al 95% e p-value.

In tutte le analisi i valori vengono considerati statisticamente significativi quando il p-value risulta  $<0.05$ .

Le analisi sono state effettuate con il software R.

### 3. RISULTATI

#### 3.1. Caratteristiche dei pazienti

Dei 73 pazienti inclusi nella coorte finale (età media:  $62 \pm 15$ ; 51% femmine) era stata fatta diagnosi alla RMC di tumore benigno in 27 pazienti (età media:  $61 \pm 18$ ; 63% maschi), di tumore maligno in 22 (età media:  $63 \pm 12$ ; 50% maschi) e di trombo in 24 (età media:  $62 \pm 15$ ; 67% femmine). Le caratteristiche demografiche, cliniche e anamnestiche dell'intera popolazione dello studio e dei pazienti suddivisi a seconda della tipologia di massa cardiaca individuata alla RMC, sono riassunte nelle Tabelle III e IV.

*Tabella III: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti totali e suddivisi a seconda della tipologia di massa riscontrata alla RMC.*

Variabili	N°	Diagnosi alla RMC				P-value
		Totale dei pazienti (n=73)	Tumori benigni (n=27)	Tumori maligni (n=22)	Trombi (n=24)	
<b>Età alla diagnosi, anni</b>	73	$62 \pm 15$	$61 \pm 18$	$63 \pm 12$	$62 \pm 15$	> 0,9
<b>Maschi</b>	73	36 (49%)	17 (63%)	11 (50%)	8 (33%)	0,11
<b>Peso, kg</b>	66	$69 \pm 13$	$69 \pm 13$	$66 \pm 13$	$72 \pm 14$	0,4
<b>Altezza, cm</b>	66	$168 \pm 10$	$167 \pm 9$	$168 \pm 11$	$170 \pm 10$	0,6
<b>BSA, mq</b>	66	$1,79 \pm 0,20$	$1,78 \pm 0,19$	$1,75 \pm 0,20$	$1,82 \pm 0,21$	0,4
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	66	$24,3 \pm 3,6$	$24,7 \pm 3,3$	$23,5 \pm 4,4$	$24,5 \pm 3,3$	0,5

Le variabili sono presentate come media  $\pm$  DV o con n (%).  
BSA = Body Surface Area; BMI = Body Mass Index; RMC = risonanza magnetica cardiaca.

Tabella IV: Dati anamnestici dei pazienti totali e suddivisi a seconda della tipologia di massa riscontrata alla RMC.

Variabili	N°	Diagnosi alla RMC				P-value
		Totale dei pazienti (n=73)	Tumori benigni (n=27)	Tumori maligni (n=22)	Trombi (n=24)	
<b>Storia cardiologica</b>	64	34 (53%)	12 (52%)	9 (50%)	13 (57%)	> 0,9
<b>Aritmie</b>	64	15 (23%)	4 (17%)	7 (39%)	4 (17%)	0,2
<b>Storia di tumori</b>	67	34 (51%)	7 (32%)	18 (82%)	9 (39%)	0,002
<b>FDRCV</b>	60	48 (80%)	19 (83%)	11 (73%)	18 (82%)	0,8
<b>Familiarità</b>	60	17 (28%)	5 (22%)	2 (13%)	10 (45%)	0,070
<b>Fumo</b>	60	27 (45%)	5 (22%)	9 (60%)	13 (59%)	0,017
<b>Ipertensione</b>	60	29 (48%)	11 (48%)	5 (33%)	13 (59%)	0,3
<b>Diabete mellito</b>	60	14 (23%)	5 (22%)	2 (13%)	7 (32%)	0,4
<b>Dislipidemia</b>	61	20 (33%)	10 (42%)	2 (13%)	8 (36%)	0,2
<b>Presentazione clinica</b>						
<b>Asintomaticità</b>	61	16 (26%)	8 (36%)	6 (35%)	2 (9,1%)	0,070
<b>Dispnea (Classe NYHA II+III+III)</b>	61	22 (36%)	5 (23%)	4 (24%)	13 (59%)	0,016
<b>Classe NYHA II</b>	61	12 (20%)	4 (18%)	2 (12%)	6 (27%)	0,5
<b>Classe NYHA III</b>	61	8 (13%)	1 (4,5%)	2 (12%)	5 (23%)	0,2
<b>Classe NYHA III</b>	61	2 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,1%)	0,3
<b>Angor</b>	61	21 (34%)	3 (14%)	4 (24%)	14 (64%)	0,001
<b>Cardiopulmo</b>	61	12 (20%)	6 (27%)	2 (12%)	4 (18%)	0,5
<b>Sincope</b>	61	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (5,9%)	0 (0%)	0,3
<b>Astenia</b>	61	9 (15%)	4 (18%)	4 (24%)	1 (4,5%)	0,2
<b>Febbre</b>	61	6 (9,8%)	1 (4,5%)	4 (24%)	1 (4,5%)	0,2
<b>Tosse</b>	61	6 (9,8%)	1 (4,5%)	3 (18%)	2 (9,1%)	0,5
<b>Edemi declivi</b>	61	5 (8,2%)	1 (4,5%)	1 (5,9%)	3 (14%)	0,6
<b>Embolizzazioni</b>	61	2 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,1%)	0,3
Le variabili sono presentate con n (%).						
FDRCV = fattori di rischio cardiovascolare; NYHA = New York Heart Association.						

I pazienti avevano alla diagnosi un'età compresa tra i 25 e gli 86 anni, con un'età media di 62 anni  $\pm$  15; 36 pazienti erano maschi (49%) mentre 37 erano donne (51%).

Nei 66 pazienti è in cui è stato possibile effettuare la raccolta dei dati clinici è emerso che il peso medio in kg fosse di  $69 \pm 13$ , l'altezza media in cm di  $160 \pm 10$ , la superficie corporea media (BSA) in mq di  $1,79 \pm 0,20$  e l'indice di massa corporea (BMI) medio in  $\text{kg/m}^2$  di  $24,3 \pm 3,6$ . Le suddette variabili cliniche e demografiche non risultavano avere differenze statisticamente significative tra i pazienti con tumore cardiaco benigno, con tumore cardiaco maligno e con trombo. Dalla raccolta anamnestica è emerso che il 53% dei pazienti aveva una positività per storia cardiologica al momento della diagnosi. In particolare, nel 23% dei soggetti è stata riscontrata la presenza di eventi aritmici, tra cui la fibrillazione atriale, presente in 9 pazienti (60%), la tachicardia parossistica sopraventricolare, presente in 3 pazienti (20%), il blocco atrioventricolare di 2° grado, presente in 1 paziente (7%), il flutter atriale, presente in 1 paziente (7%) e la tachicardia ventricolare, presente in 1 paziente (7%). La distribuzione di tali variabili è risultata essere simile tra i pazienti con neoplasie benigne, maligne o con trombo.

Il 51% dei pazienti aveva una storia di neoplasia maligna extracardiaca al momento del riscontro della massa cardiaca. La percentuale è risultata elevata soprattutto nei pazienti con tumore cardiaco maligno (81%), mentre invece, tra i pazienti che presentano un tumore cardiaco benigno o un trombo la percentuale di casi con storia di neoplasia maligna era più bassa, rispettivamente del 32% e del 39% (p-value=0,002).

L'80% dei soggetti presenti nella coorte dello studio aveva almeno un fattore di rischio cardiovascolare (FDRCV). Nello specifico la familiarità per patologie cardiovascolari era presente nel 28% dei casi, l'abitudine o l'ex abitudine tabagica nel 45%, l'ipertensione arteriosa nel 48%, il diabete mellito nel 23% e la dislipidemia nel 33% dei pazienti. È stato riscontrato che i pazienti con tumore cardiaco benigno avevano un'abitudine al fumo di sigaretta significativamente più bassa rispetto a quelli con tumore maligno e trombo (22% vs. 60% vs. 59%; p-value=0,017) mentre per tutte gli altri FDRCV non sono state osservate grosse differenze tra i tre gruppi dello studio.

La massa cardiaca è stata diagnosticata incidentalmente nel 26% dei casi, con pazienti che risultavano completamente asintomatici. Ciò si è verificato più

---

frequentemente nei pazienti con lesioni tumorali benigne e maligne rispetto a quelli con trombo (rispettivamente, 36% vs. 35% vs. 9.1%), con una differenza che tuttavia non è risultata essere statisticamente significativa. Nel restante 74% dei casi il processo diagnostico è stato invece guidato dalla presenza di segni e sintomi associati. In particolare il 34% dei pazienti lamentavano angor e il 20% cardiopalmo. Per quanto concerne la dispnea, valutata in maniera semiquantitativa attraverso la classificazione della NYHA, il 64% dei pazienti risultavano asintomatici per tale sintomo (classe I), il 20% dei pazienti riferiva dispnea per sforzi intensi (classe II), il 13% per sforzi lievi (classe III) e il 3,3% a riposo (classe IIII). Tutte le altre manifestazioni sono risultate meno frequenti, in particolare il 15% dei pazienti riferiva la presenza di astenia, il 9,8% di febbre, il 9,8% di tosse e l'1,6% di episodi sincopali. È inoltre stata riscontrata la presenza di edemi declivi nell'8,2% dei casi e di eventi cardioembolici nel 3,3%. Per tutti i segni e sintomi sopracitati non è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi dello studio, fatta eccezione per l'angor e per la dispnea, più frequenti in entrambi i casi nei pazienti con trombo. Più nel dettaglio la presenza di angor è stata riferita dal 64% dei pazienti con trombo, dal 24% dei pazienti con lesioni maligne e dal 14% di quelli con forme benigne (p-value=0,001); la presenza di dispnea (classe NYHA II + III + IIII) è stata invece riferita dal 59% dei soggetti con trombo, dal 24% di quelli con tumori maligni e dal 23% di quelli con neoplasia benigna (p-value=0,0016).

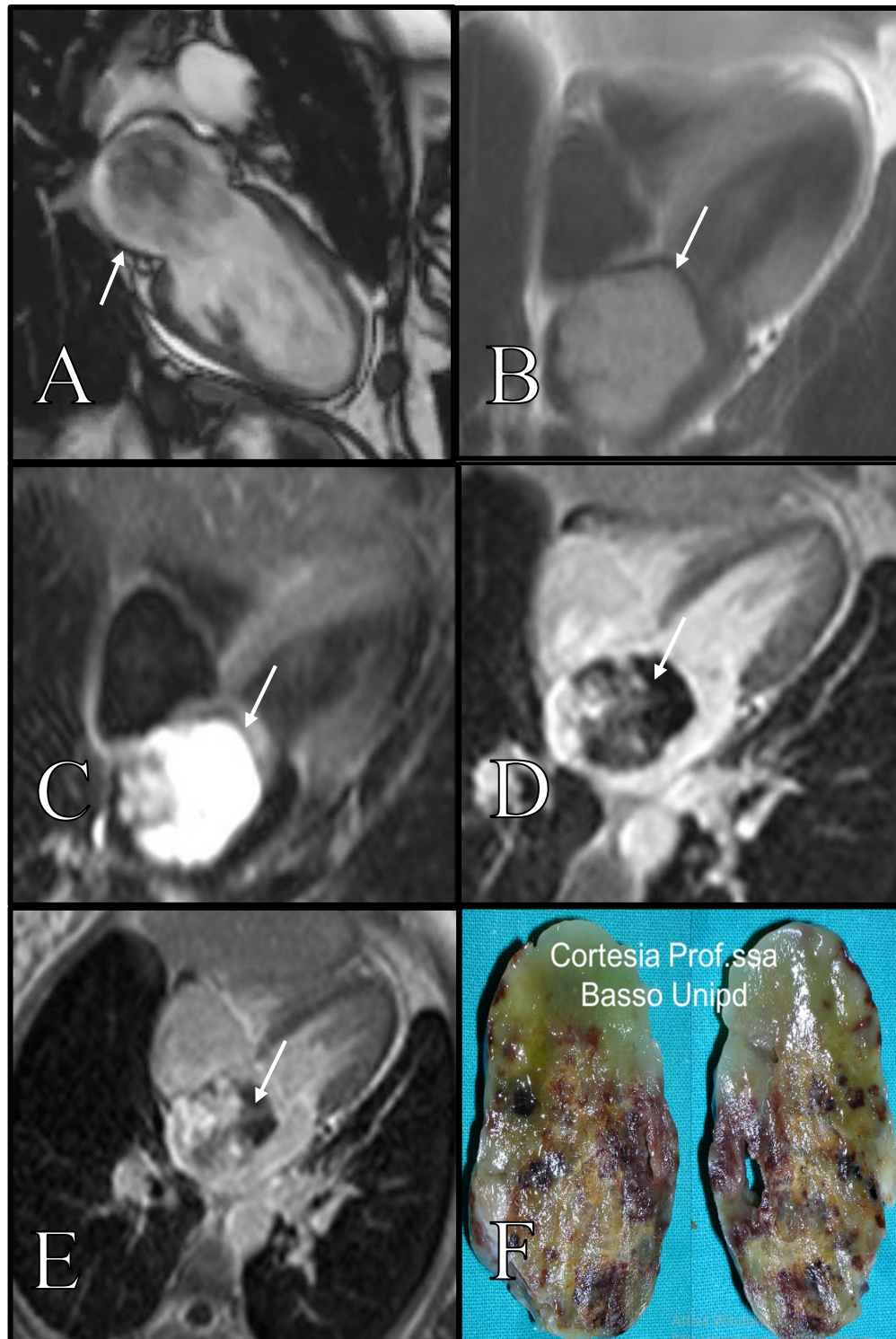
### **3.2. Masse cardiache alla RMC**

Le tipologie di masse cardiache che sono state diagnosticate tramite la risonanza magnetica sono riassunte nella Tabella V. Nei pazienti con una diagnosi alla RMC di tumore cardiaco benigno le lesioni più frequenti sono risultate essere i mixomi (44%), i fibroelastomi papillari (19%) e le cisti pericardiche (11%). Un esempio di ciascuna di tali lesioni è presente rispettivamente nella Figura 4, 5 e 6; nei pazienti con una diagnosi di neoplasia cardiaca maligna sono state individuate prevalentemente lesioni secondarie (77%) a tumori polmonari in 7 (41%) pazienti, a linfomi in 4 (24%), a melanomi in 3 (17%) e ad adenocarcinoma del colon, ad epatocarcinoma e a timoma in 1 caso (6%). In 1 solo caso su 22 masse maligne

(4,5%) è stata individuata una lesione primitiva, ossia un angiosarcoma, il cui caso è presente nella Figura 7.

*Tabella V: Tipologia di masse cardiache diagnosticate tramite la RMC.*

<b>Diagnosi alla RMC</b>	<b>Tutti i pazienti (n=73)</b>
<b>Tumori cardiaci benigni</b>	27 (37%)
Mixoma	12 (44%)
Fibroelastoma papillare	5 (19%)
Cisti pericardica	3 (11%)
Emangioma	2 (7%)
Degenerazione calcifica dell'anulus mitralico	2 (7%)
Lipoma	1 (4%)
Fibroma	1 (4%)
Non specificata	1 (4%)
<b>Tumori cardiaci maligni</b>	22 (30%)
Metastasi cardiache	17 (77%)
Angiosarcoma	1 (4,5%)
Non specificata	4 (11,5%)
<b>Trombi</b>	24 (33%)



*Figura 4: Esempio di mixoma cardiaco. Nelle sequenze Cine SSFP 2C (A) è stata visualizzata la massa in atrio sinistro. Il mixoma presentava un segnale isointenso rispetto al miocardio nelle immagini T1-w (B) e iperintenso rispetto al miocardio nelle sequenze T2-w FAT-SAT (C). Dopo la somministrazione di mezzo di contrasto, nelle immagini late gadolinium enhancement il mixoma presentava un uptake di contrasto disomogeneo sia dopo 10 minuti (D) che dopo 20 minuti (E). Macroscopicamente la massa si è presentata come soffice, gelatinosa e con presenza di aree emorragiche al suo interno (F). All'istologia è stata confermata la diagnosi di mixoma.*



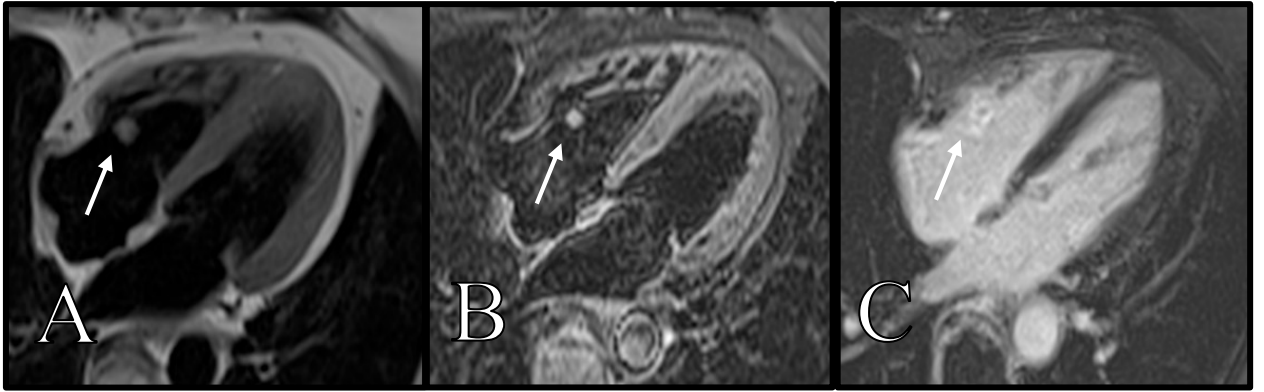


Figura 5: Esempio di fibroelastoma adeso al lembo posteriore della valvola tricuspide. Tale massa è apparsa omogeneamente iso-intensa rispetto al miocardio nelle immagini T1-w (A) e iperintensa nelle sequenze T2-w (B). Dopo somministrazione di mezzo di contrasto in fase tardiva la porzione periferica della massa assume il mdc nella porzione periferica, come da verosimile componente fibrosa (C).

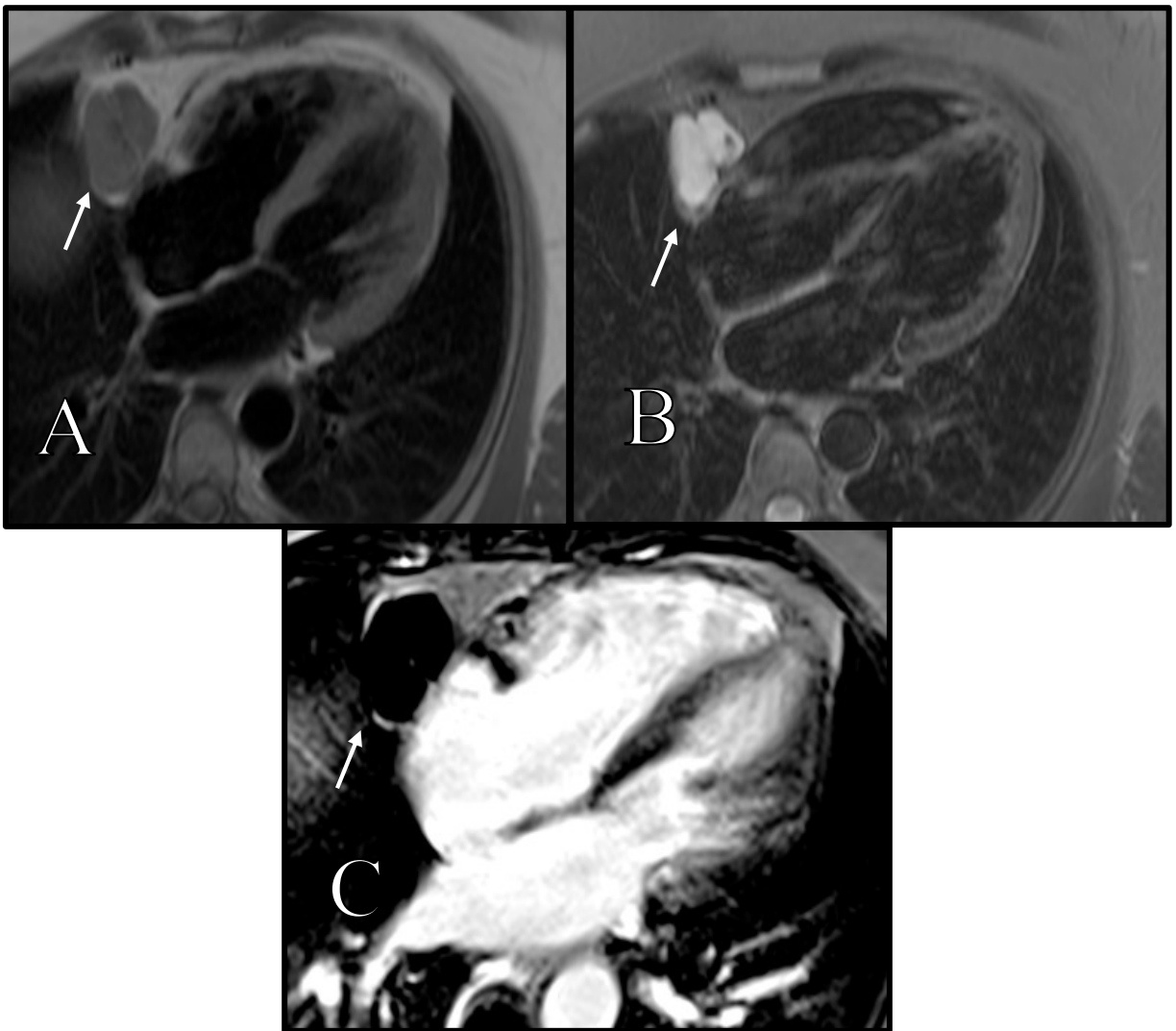
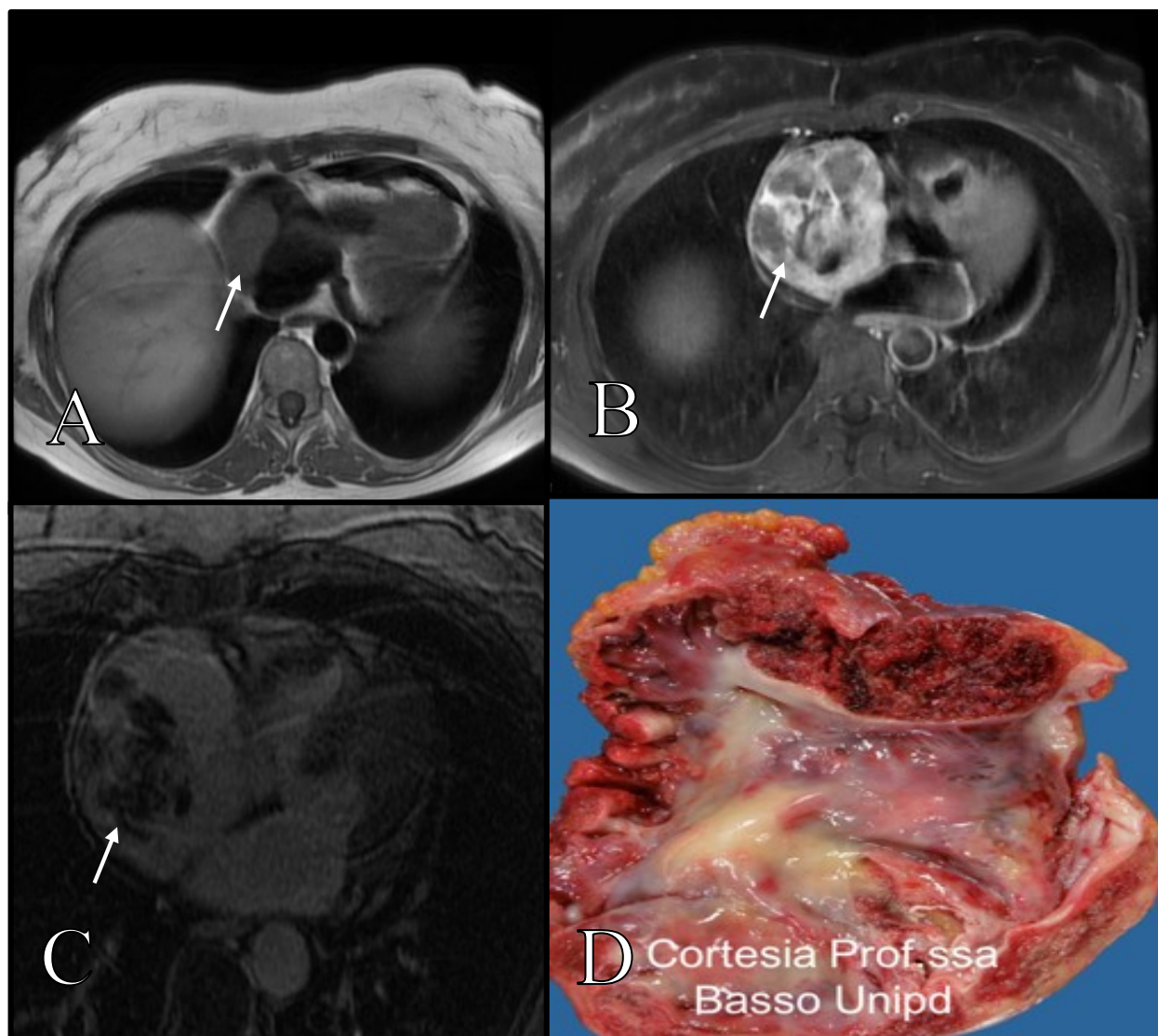


Figura 6: Esempio di cisti pericardica seppimentata localizzata nell'angolo cardiofrenico destro. Tale formazione risultava ipo-iso-intensa rispetto al miocardio nelle immagini T1-w (A) e iperintensa nelle sequenze T2-w (B). Non si è evidenziato uptake di contrasto nelle sequenze Phase-Sensitive Inversion Recovery (PSIR) eccetto uno sfumato enhancement a livello delle pareti (C).



*Figura 7: Esempio di angiosarcoma localizzato in atrio destro. La massa è risultata isointensa rispetto al miocardio nelle immagini T1-w (A) e marcatamente disomogenea nelle sequenze T2-w (B). Dopo somministrazione di mezzo di contrasto si è riscontrata la presenza di un LGE disomogeneo a 20 minuti di distanza (C). Macroscopicamente si è presentata come una massa irregolare, nera-rossa, con margini non ben definiti e con presenza di grossolane aree emorragiche (D). All'istologia è stata confermata la diagnosi di angiosarcoma.*

I dati ottenuti attraverso la RMC nel totale dei pazienti (73) e in quelli stratificati a seconda della tipologia di massa cardiaca individuata alla RMC in tumori benigni (27), tumori maligni (22) e trombi (24), sono riassunti nella Tabella VI e VII.

Tabella VI: Caratteristiche alla risonanza magnetica dei pazienti totali e suddivisi a seconda della tipologia di massa riscontrata alla RMC.

Variabili	N°	Diagnosi alla RMC				P-value
		Totale dei pazienti (n=73)	Tumori benigni (n=27)	Tumori maligni (n=22)	Trombi (n=24)	
<b>Masse multiple</b>	73	8 (11%)	1 (3,7%)	4 (18%)	3 (12%)	0,2
<b>Visualizzazione pre contrasto</b>	73	66 (90%)	27 (100%)	22 (100%)	17 (71%)	<0,001
<b>Diametro massa, mm</b>	69	24 (15-50)	20 (14-36)	57 (40-90)	16 (10-24)	<0,001
<b>Motilità</b>	73	16 (22%)	10 (37%)	3 (14%)	3 (12%)	0,079
<b>Infiltrazioni</b>	73	15 (21%)	0 (0%)	15 (68%)	0 (0%)	<0,001
<b>Ripetizioni pericardiche</b>	73	9 (12%)	0 (0%)	9 (41%)	0 (0%)	<0,001
<b>Versamento pericardico</b>	73	19 (26%)	1 (3,7%)	11 (50%)	7 (29%)	0,001
<b>Lieve &lt;10 mm</b>	73	9 (12%)	1 (3,7%)	5 (23%)	3 (12%)	0,12
<b>Moderato 10-20 mm</b>	73	8 (11%)	0 (0%)	4 (18%)	4 (17%)	0,044
<b>Severo &gt;20 mm</b>	73	2 (2,7%)	0 (0%)	2 (9,1%)	0 (0%)	0,088
<b>Alterazioni della cinetica</b>	71	27 (38%)	1 (3,8%)	7 (33%)	19 (79%)	<0,001
<b>Ostruzione valvolare</b>	70	4 (5,7%)	2 (7,7%)	1 (4,8%)	1 (4,3%)	>0,9
<b>FE</b>	57	55 (41-63)	60 (55-66)	60 (51-61)	38 (31-46)	<0,001

Le variabili sono presentate come mediana (IQR: 25-75°) o con n (%).

RMC = risonanza magnetica cardiaca; FE= frazione di eiezione.

Tabella VII: Caratteristiche del segnale alla risonanza magnetica dei pazienti totali e suddivisi a seconda della tipologia di massa riscontrata alla RMC.

Variabili	N°	Diagnosi alla RMC				P-value
		Totale dei pazienti (n=73)	Tumori benigni (n=27)	Tumori maligni (n=22)	Trombi (n=24)	
<b>Disomogeneità</b>	73	23 (32%)	2 (7,4%)	19 (86%)	2 (8,3%)	<0,001
<b>Intensità nelle sequenze T1-w</b>						
<b>ipointenso</b>	73	14 (19%)	5 (19%)	0 (0%)	9 (38%)	0,003
<b>isointenso</b>	73	45 (62%)	16 (59%)	14 (64%)	15 (62%)	> 0,9
<b>iperintenso</b>	73	9 (12%)	5 (19%)	0 (0%)	9 (38%)	0,055
<b>variabile</b>	73	14 (19%)	5 (19%)	4 (18%)	0 (0%)	0,035
<b>Intensità nelle sequenze T2-w</b>						
<b>ipointenso</b>	73	13 (18%)	4 (15%)	2 (9,1%)	7 (29%)	0,2
<b>isointenso</b>	73	22 (30%)	5 (19%)	4 (18%)	13 (54%)	0,007
<b>iperintenso</b>	73	32 (44%)	18 (67%)	12 (55%)	2 (8,3%)	<0,001
<b>variabile</b>	73	6 (8,2%)	0 (0%)	4 (18%)	2 (8,3%)	0,057
<b>FPP</b>	71	28 (39%)	11 (42%)	17 (81%)	0 (0%)	<0,001
<b>LGE</b>						
<b>presente</b>	69	33 (48%)	10 (40%)	17 (85%)	6 (25%)	<0,001
<b>indeterminato</b>	4	4 (5,4%)	2 (7,4%)	2 (9%)	0 (0%)	0.2
<b>Long-TI tipico<sup>±</sup></b>	72	24 (33%)	1 (3,7%)	0 (0%)	23 (100%)	<0,001
Le variabili sono presentate con n (%).						
RMC = risonanza magnetica cardiaca; T1-w= T1 weighted; T2-w= T2 weighted; FPP= first pass perfusion;						
LGE = late gadolinium enhancement; TI= time inversion.						
<sup>±</sup> Ipointensità nelle sequenze long-TI post contrasto grafiche.						

In tutti i pazienti dello studio con tumore cardiaco benigno e maligno si è riusciti a visualizzare la massa prima della somministrazione del mezzo di contrasto (100%), a differenza di quelli con trombo, in cui la visualizzazione precontrasto è stata possibile solo nel 71% dei casi (p-value= <0,001).

Per quanto riguarda la localizzazione (Figura 8) i trombi si sono sviluppati, nella maggioranza dei casi, a livello del ventricolo sinistro (67%), seguito dall'atrio destro (17%), dall'atrio sinistro (12%) e dal ventricolo destro (4%), mentre i tumori erano distribuiti più eterogeneamente. La maggioranza dei tumori cardiaci benigni era insorta a livello dell'atrio sinistro (37%), invece, i tumori cardiaci maligni sono stati individuati prevalentemente a livello pericardico (50%).

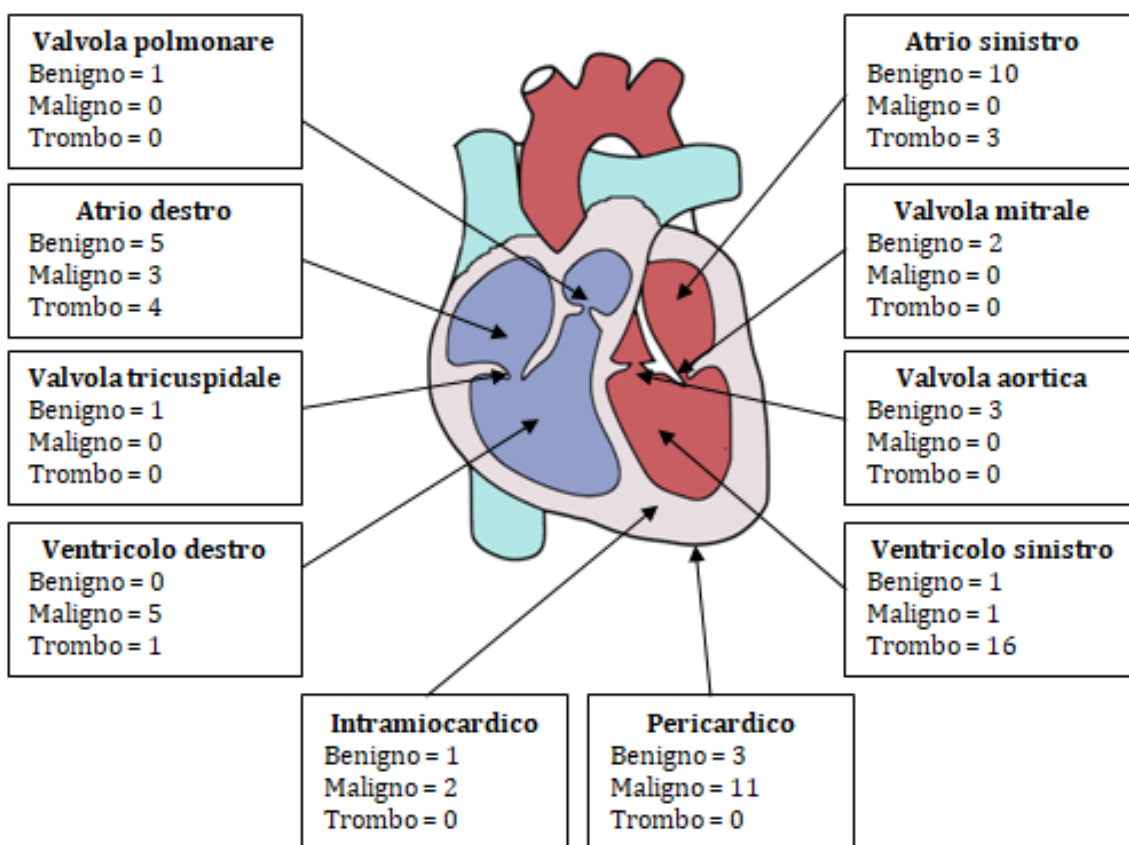


Figura 8: localizzazione delle masse cardiache suddivise in tumori benigni, maligni o trombi a seconda del tipo di lesione identificata alla RMC.

---

La mediana del diametro di tutte le masse era di 24 mm (IQR: 15-50), con tumori benigni e trombi più piccoli rispetto alle masse maligne (rispettivamente 20 mm [IQR: 14-36] vs. 16 mm [IQR: 10-24] vs. 57 mm [IQR: 40-90]; p-value= <0,001). Le masse cardiache erano multiple in 8 pazienti (11%), mobili in 16 (22%) e infiltranti le strutture circostanti in 15 casi (21%). Tra le suddette variabili una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi si è osservata solo per l'infiltrazione, essendo quest'ultima presente unicamente nei pazienti con neoplasia cardiaca maligna (15/22, 68%; p-value= <0,001). Così come per l'infiltrazione, anche le ripetizioni pericardiche si sono osservate unicamente nelle forme maligne, presentandosi in 9 pazienti su 22 (41%; p-value= <0,001).

Nel 26% dei casi le masse cardiache si sono associate a versamento pericardico, che era lieve (<10 mm) nel 12% dei pazienti, moderato (10-20 mm) nell'11% e severo (>20 mm) nel 2,7% dei casi; in 4 pazienti (5,7%) la massa ha portato inoltre ad un'ostruzione valvolare. L'alterazione della cinetica cardiaca si è riscontrata in 27 pazienti (38%), con mediana della frazione di eiezione (FE) del 55% (IQR: 41-63). Tra queste ultime variabili il versamento pericardico si è associato più frequentemente alle lesioni maligne, seguite dai trombi e dai tumori benigni (rispettivamente 50% vs. 29% vs. 3,7%; p-value=0,001), mentre le alterazioni della cinetica e la riduzione della FE sono risultati statisticamente prevalenti nei pazienti con trombo rispetto a quelli con tumore maligno e benigno (alterazioni della cinetica: 79% vs. 33% vs. 3,8%; p-value= <0,001) (FE: 38 [IQR: 31-46] vs. 60 [IQR: 51-61] vs. 60 [IQR: 55-66]; p-value= <0,001) (VTDi Vsx: 98 [IQR: 82-126] vs. 74 [IQR: 50-89] vs. 73 [IQR: 66-83]; p-value=0,006).

Osservando le caratteristiche del segnale le masse cardiache si presentavano come disomogenee nel 32% dei casi, di cui nella maggior parte dei casi si trattava di tumori cardiaci maligni, con tumori benigni e trombi che al contrario risultavano disomogenei solamente in una piccola percentuale di casi (rispettivamente 86% vs. 7,4% vs. 8,3%; p-value= <0,001). Il segnale nelle immagini T1-pesate risulta essere ipointenso nel 19% dei casi, isointenso nel 62%, iperintenso nel 12% e variabile nel 6,8% delle masse; nelle sequenze T2-pesate invece risulta essere ipointenso nel 13% dei casi, isointenso nel 30%, iperintenso nel 44% e variabile nell'8,2%; il FPP era presente nel 39% dei casi, il LGE nel 48% e il long-TI tipico nel 33% dei pazienti. Entrando nel dettaglio, per quanto riguarda le caratteristiche delle immagini T1-w i trombi sono risultati più frequentemente ipointensi rispetto ai

---

tumori benigni e maligni (38% vs. 19% vs. 0%; p-value=0,003), mentre un'intensità del segnale variabile è stata rilevata maggiormente nelle forme maligne rispetto alle benigne e ai trombi (18% vs. 3.7% vs. 0%; p-value=0,035). Nelle immagini T2-pesate i trombi, a differenza dei tumori benigni e maligni, si sono presentati nella maggior parte dei casi come isointensi rispetto al miocardio circostante (rispettivamente 54% vs. 19% vs. 18%; p-value=0,007), mentre i tumori benigni e maligni in genere sono risultati iperintensi, con trombi che invece lo sono stati meno frequentemente (67% vs. 55% vs. 8,3%; p-value= <0,001). Il FPP è risultato più frequente nei tumori maligni rispetto ai benigni, mentre nei trombi non è mai stato riscontrato (rispettivamente 81% vs. 42% vs. 0%; p-value= <0,001); analogamente il LGE si è osservato essere più tipico delle neoplasie maligne (85%), seguito dalle forme benigne (40%) e infine dai trombi (25%) (p-value= <0,001); per ultimo, il long-TI tipico dei trombi (assenza di uptake di contrasto nelle sequenze long-TI post contrastografiche) si è osservato in tutti e 23 i pazienti con trombo (100%) ed in 1 paziente con neoplasia benigna (p-value= <0,001).

### **3.3. Diagnosi finale e accuratezza diagnostica**

Dei 73 pazienti con massa cardiaca sono stati sottoposti ad esame anatomopatologico 34 pazienti, tra questi è stata riscontrata la presenza di un tumore benigno in 12 pazienti (35%), di un tumore maligno in 19 pazienti (56%) e di un trombo in 3 pazienti (10%). Tra i tumori benigni 6 (50%) erano mixomi, 2 (18%) emangiomi, mentre in 1 caso (8%) è stata riscontrata la presenza di una cisti pericardica, di un lipoma, di un fibroelastoma papillare e di un paraganglioma; tra i tumori maligni l'84% erano invece metastasi cardiache. Le tipologie di masse diagnosticate all'istologia sono riassunte nella Tabella VIII.

*Tabella VIII: Tipologia di masse cardiache diagnosticate tramite l'esame anatomopatologico.*

<b>Diagnosi istologica</b>	<b>Tutti i pazienti (n=34)</b>
<b>Tumori cardiaci benigni</b>	12 (35%)
Mixoma	6 (50%)
Emangioma	2 (18%)
Cisti pericardica	1 (8%)
Lipoma	1 (8%)
Fibroelastoma papillare	1 (8%)
Paraganglioma	1 (8%)
<b>Tumori cardiaci maligni</b>	19 (56%)
Angiosarcoma	1 (5,3%)
Osteosarcoma extrascheletrico	1 (5,3%)
Sarcoma sinoviale	1 (5,3%)
Metastasi cardiache	16 (84%)
<b>Trombi</b>	3 (10%)

La diagnosi alla RMC era accurata nel 91,2% (31/34) dei pazienti rispetto alla diagnosi finale ottenuta attraverso l'esame anatomopatologico.

I 3 pazienti con discordanza tra la diagnosi della natura ottenuta alla RMC e quella ottenuta con l'istologia sono riportati nella Tabella IX.

Dei due pazienti in cui alla RMC era stata fatta erroneamente diagnosi di tumore benigno, in un caso è stata poi fatta diagnosi di tumore maligno (osteosarcoma) e nell'altro di trombo. In un paziente era invece stata fatta erroneamente diagnosi di tumore maligno alla RMC, che all'esame anatomopatologico si è poi rivelato essere un paraganglioma intracardiaco, massa che in assenza di metastasi a distanza viene classificata come benigna.



*Tabella IX: Pazienti con discordanza tra la diagnosi alla RMC e all'istologia.*

<b>Casi (n=3)</b>	<b>Diagnosi alla RMC</b>	<b>Diagnosi all'istologia</b>
<b>1</b>	Tumore benigno - non specificato (AS)	Tumore maligno – osteosarcoma
<b>2</b>	Tumore benigno – mixoma (AD)	Trombo
<b>3</b>	Tumore maligno – non specificato (pericardio)	Paraganglioma

RMC = risonanza magnetica cardiaca; AS = atrio sinistro; AD = atrio destro.

L'accuratezza della RMC nel diagnosticare i tumori benigni è risultata essere del 91,3% (AUC=0.913), nel diagnosticare i tumori maligni del 94% (AUC=0.940) e nel diagnosticare i trombi dell'83% (AUC=0.833).

### 3.4. Caratterizzazione tissutale

Alcune delle principali caratteristiche tissutali individuate alla RMC e all'istologia in 11 masse cardiache sono riassunte nella Tabella X.

*Tabella X: Confronto fra le caratteristiche tissutali osservate alla RMC e all'istologia.*

	<b>Infiltrazione</b>	<b>Adiposità</b>	<b>Edema</b>	<b>Emorragia- necrosi</b>	<b>Vascolarizzazione</b>	<b>Fibrosi</b>
<b>RMC</b>	6/11	0/11	6/11	6/11	9/11	7/11
<b>Istologia</b>	6/11	0/11	5/11	6/11	9/11	7/11

All'esame anatomopatologico e alla RMC si è rilevata la presenza di infiltrazione e di aree necrotico-emorragiche in 6 lesioni su 11, di vascolarizzazione in 9 su 11, di fibrosi in 7 su 11 e di adiposità in 0 masse cardiache; confrontando la RMC con l'istologia è risultato pertanto che nel 100% dei casi in cui le suddette caratteristiche tissutali erano state identificate all'esame anatomopatologico, queste erano state osservate anche alla RMC. Invece, per quanto riguarda l'edema, che era stato osservato in 6 masse su 11 alla RMC e in 5 su 11 all'istologia, è risultato che in un

solo caso in cui alla RMC era presente, non è stato poi riscontrato all'esame anatomopatologico.

### 3.5. Outcome dei pazienti

Il follow-up medio dei pazienti inclusi nella coorte dello studio è stato di 2,86 anni (IQR: 0,53-4,63).

Durante il follow-up si sono verificati 19 eventi (mortalità per tutte le cause) nella totalità dei pazienti (19/73; 26%), con una sopravvivenza mediana di 0,25 anni (IQR: 0,16-0,91); di questi 2 avevano un tumore benigno, con una sopravvivenza mediana di 6,08 anni (IQR: 3,66-8,50), 13 una neoplasia maligna, con una sopravvivenza mediana di 0,25 anni (IQR: 0,08-0,91) e 4 un trombo, con una sopravvivenza mediana di 0,16 anni (IQR: 0,16-0,25).

Come visibile dalla curva di Kaplan-Meier (Figura 5), la diagnosi alla RMC di tumore maligno si è associata ad una mortalità a lungo termine più elevata rispetto alla diagnosi di tumore benigno o di trombo, mentre, nei pazienti con diagnosi alla RMC di trombo non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa di mortalità a lungo termine rispetto a quelli con diagnosi di tumore benigno. La probabilità di sopravvivenza a 5 anni era dell'87,5% per i pazienti con diagnosi di tumore benigno, del 29% per quelli con tumore maligno e del 78% per quelli con trombo.

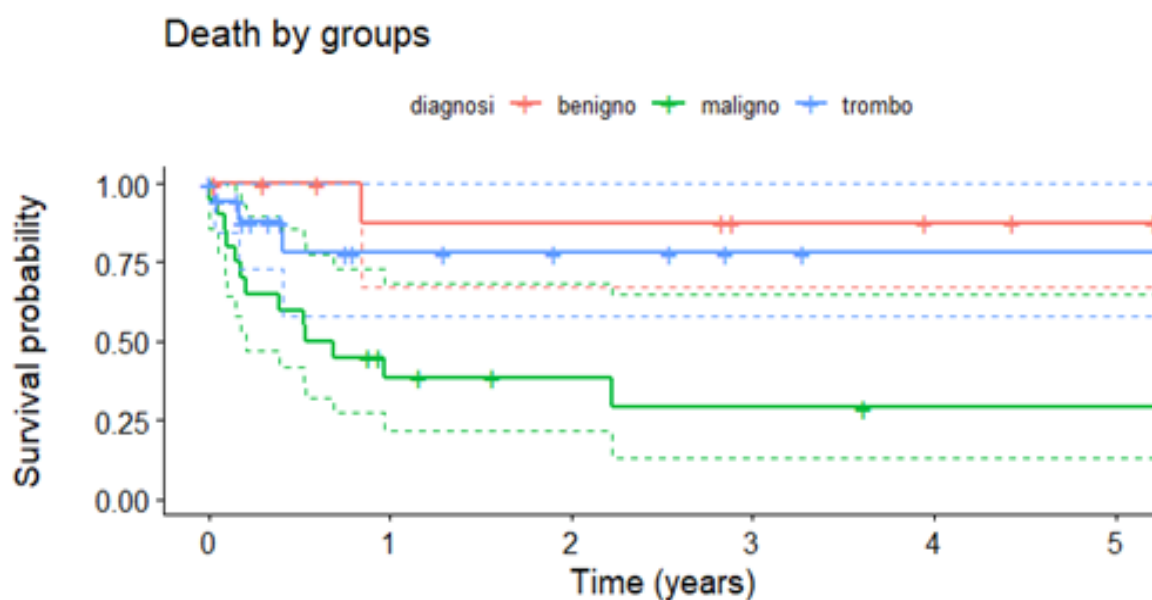


Figura 9: Probabilità di sopravvivenza durante il follow-up dei pazienti con diagnosi alla RMC di tumore benigno, maligno o trombo.

Le variabili analizzate attraverso il modello di regressione di Cox univariato sono riassunte nella Tabella XI.

*Tabella XI: Hazard ratio per l'outcome primario (mortalità per tutte le cause).*

Variabili	N°	HR	95% CI	P-value
<b>Età alla diagnosi (per ogni 5 anni)</b>	73	1,05	1,01-1,09	0,010
<b>Sesso maschile</b>	73	0,87	0,36-2,10	0,752
<b>Storia di tumori</b>	67	3,28	1,07-10,0	0,037
<b>FDRCV</b>	60	0,94	0,29-3,04	0,914
<b>Storia cardiologica</b>	64	1,26	0,45-3,54	0,663
<b>Sintomaticità</b>	61	1,24	0,38-4,03	0,723
<b>Diagnosi alla RMC</b>				
<b>Tumore benigno (n=27)</b>	Reference			
<b>Tumore maligno (n=22)</b>	73	4,98	1,11-22,22	0,003
<b>Trombo (n=24)</b>	73	1,46	0,24-8,89	0,679
<b>Caratteristiche alla RMC</b>				
<b>Masse multiple</b>	73	1,38	0,46-4,16	0,568
<b>Masse diametro (per ogni mm)</b>	73	1,01	1,00-1,02	0,005
<b>Disomogeneità</b>	73	4,61	1,76-12,1	0,002
<b>T1w-iperintenso</b>	73	2,31	0,86-6,17	0,095
<b>T2w-iperintenso</b>	73	0,90	0,36-2,22	0,818
<b>FPP</b>	71	5,07	1,80-14,2	0,002
<b>LGE</b>	69	1,64	0,64-4,24	0,307
<b>Versamento pericardico</b>	73	5,19	1,95-13,8	<0,001
<b>Ripetizioni pericardiche</b>	73	3,26	1,23-8,63	0,017
<b>Alterazioni della cinetica</b>	71	1,28	0,49-3,32	0,615
<b>Ostruzione valvolare</b>	70	0,82	0,11-6,22	0,849
<b>Chemioterapia</b>	64	1,93	0,69-5,38	0,211
<b>Radioterapia</b>	64	0,75	0,16-3,48	0,712
<b>Terapia chirurgica</b>	64	0,79	0,25-2,49	0,682

HR = hazard ratio; CI = intervallo di confidenza; FDRCV = fattori di rischio cardiovascolare; RMC = risonanza magnetica cardiaca; T1w = T1 weighted; T2w = T2 weighted; FPP = first pass perfusion; LGE = late gadolinium enhancement.

---

L'Hazard Ratio è risultato statisticamente significativo per l'età alla diagnosi (HR: 1,05 [95% CI: 1,01-1,09] per ogni aumento di 5 anni; p-value= 0,010), la storia di tumori maligni extracardiaci (HR: 3,28 [95% CI: 1,07-10,0]; p-value= 0,037), la diagnosi di tumore cardiaco maligno alla RMC (HR: 4,98 [95% CI: 1,11-22,2], rispetto alla diagnosi di tumore benigno alla RMC; p-value= 0,003), il diametro della massa (HR: 1,01 [95% CI: 1,00-1,02] per ogni incremento di 1 mm; p-value= 0,005), la presenza di disomogeneità del segnale (HR: 4,61 [95% CI: 1,76-12,1]; p-value= 0,002), la presenza di perfusione al primo passaggio (FPP) (HR: 5,07 [95% CI: 1,80-14,2]; p-value= 0,002), la presenza di versamento pericardico (HR: 5,19 [95% CI: 1,95-13,8]; p-value= <0,001) e la presenza di ripetizioni pericardiche (HR: 3,26 [95% CI: 1,23-8,63]; p-value= 0,017). È risultato pertanto che ciascuna delle suddette variabili si è associata ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause.

#### 4. DISCUSSIONE

Le masse cardiache rappresentano un'importante sfida diagnostica in quanto la discriminazione tra tumori cardiaci benigni, maligni e trombi è spesso complicata. La Risonanza Magnetica Cardiaca (RMC) è una delle tecniche diagnostiche più utilizzate per la valutazione dei pazienti con sospetto di massa cardiaca in quanto consente di fornire contemporaneamente importanti informazioni anatomiche, funzionali e sulla caratterizzazione dei tessuti. Nonostante l'importanza di tale metodica, a causa della scarsità degli studi presenti in letteratura, si è ancora lontani dall'evidenziare la presenza di un effettivo beneficio clinico nell'esecuzione della RMC nei pazienti con massa cardiaca, motivo per il quale i dati sull'accuratezza diagnostica e sull'outcome sono di fondamentale importanza per stabilire il valore della risonanza magnetica nel guidare il processo decisionale in questi pazienti.

Il nostro rappresenta uno dei più grandi studi eseguiti fino ad oggi nella valutazione, a partire dalle caratteristiche cliniche, demografiche e di RMC, dell'accuratezza diagnostica della risonanza magnetica cardiaca nel distinguere tra tumori cardiaci benigni, maligni e trombi e nella valutazione del valore prognostico che hanno le diverse caratteristiche presenti nei pazienti con diagnosi di massa alla RMC.

Innanzitutto, per quanto riguarda l'incidenza delle masse cardiache abbiamo trovato che i nostri dati concordano con quelli presenti in letteratura<sup>7-8,22</sup>, infatti, le masse cardiache che più frequentemente abbiamo riscontrato alla RMC sono stati i trombi, seguiti dalle metastasi cardiache, dai tumori cardiaci primitivi benigni e infine dai tumori cardiaci primitivi maligni. Tra le neoplasie cardiache primitive, nella nostra casistica, il 90% era rappresentato dalle forme benigne, di cui il mixoma ne era la tipologia più frequente (44%), e il 10% dalle forme maligne, esattamente la medesima percentuale riportata nello studio della Basso et al<sup>7</sup>.

Dai dati clinici che abbiamo raccolto è possibile notare come siano pochi i reperti che si differenziano in maniera statisticamente significativa tra i pazienti con tumore benigno, maligno e trombo. Tra questi il più importante, confermando i dati riportati in precedenti studi<sup>149-150, 162</sup> è la presenza di una storia di neoplasia maligna extracardiaca, che si ha molto più frequentemente nei pazienti con tumore cardiaco maligno, essendo questi ultimi rappresentati nella maggior parte dei casi dalle metastasi cardiache. La presenza di tale dato clinico deve pertanto far sospettare in

---

prima istanza, nei pazienti con massa cardiaca, ad una lesione maligna più che ad un tumore benigno o ad un trombo, seppur queste ultime due lesioni non possano essere escluse unicamente sulla base di tale reperto. Tra i fattori di rischio cardiovascolare, l'abitudine o l'ex abitudine tabagica è l'unico fattore che si è differenziato significativamente nei tre gruppi, riscontrandosi in particolare nei pazienti con trombo e con tumore cardiaco maligno rispetto a quelli con forme benigne. Tale dato è spiegabile dal fatto che il fumo, come riportato in letteratura<sup>158-160</sup> è un noto fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di cardiopatia ischemica, condizione patologica che nella maggior parte dei casi è alla base dello sviluppo di trombi cardiaci e per lo sviluppo di alcuni tumori maligni, tra cui quelli polmonari, i linfomi e gli adenocarcinomi del colon, le cui metastasi cardiache rappresentavano il 59% delle forme maligne giunte a noi in osservazione. Per quanto riguarda la presentazione clinica, si è visto che i trombi tendono a manifestarsi più frequentemente con dispnea (NYHA II + III + IIII) e con angor rispetto ai tumori cardiaci. Tali dati sono riconducibili alla fisiopatologia della cardiopatia ischemica e della fibrillazione atriale, condizioni patologiche che in genere sono alla base dello sviluppo dei trombi intracardiaci.

Più che i dati clinici, un ruolo chiave nella differenziazione tra tumori benigni, maligni e trombi lo ha la valutazione delle caratteristiche tissutali, morfologiche e funzionali osservate alla RMC. Nel nostro studio abbiamo trovato diverse caratteristiche di RMC che si sono differenziate significativamente tra le diverse lesioni e che pertanto possono aiutare nel processo diagnostico. Tra queste molto importante è il diametro della massa, il quale si è trovato essere molto più grande nei tumori cardiaci maligni (diametro mediano di 57 mm) rispetto ai trombi (16 mm) e ai tumori benigni (20 mm), confermando il dato proveniente da precedenti studi<sup>104,150</sup>. In particolare le metastasi, i più frequenti tumori maligni, possono raggiungere dimensioni considerevoli, specialmente in quei casi in cui il coinvolgimento del cuore avviene attraverso un'estensione diretta a partire da organi adiacenti, come nel caso delle neoplasie polmonari. Così come per il diametro della massa, abbiamo osservato che anche la presenza di infiltrazione delle strutture circostanti, di ripetizioni pericardiche, di versamento pericardico, di disomogeneità del segnale, di perfusione al primo passaggio (FPP) e di late gadolinium enhancement (LGE) sono caratteristiche che si associano più frequentemente alle forme maligne, risultando importanti sia nella diagnosi

differenziale tra trombi e tumori, sia nella distinzione tra tumori benigni e maligni. In particolare, tra tutte le suddette caratteristiche, la presenza di infiltrazioni e di ripetizioni pericardiche si sono riscontrate unicamente nei pazienti con neoplasie maligne, risultando fortemente suggestive per la natura maligna della lesione. Tutti i dati soprariportati sono simili a quelli presenti nei pochi studi eseguiti sulla valutazione delle masse alla RMC<sup>104, 148,150,161</sup>, fatta eccezione per la presenza di late gadolinium enhancement, i cui dati in letteratura sono discordanti, infatti, nello studio di Pazos-López et al.<sup>104</sup> la presenza di LGE è risultata un'ottima caratteristica nel distinguere le lesioni, mentre negli studi di Fussen et al.<sup>148</sup> e di Mousavi et al.<sup>150</sup> non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra le diverse masse. Una spiegazione a tale contrasto può essere data dalla differenza dei pazienti arruolati, infatti, nel nostro studio e in quello di Pazos-López et al., a differenza degli altri due studi, oltre ai tumori si è considerata anche la presenza dei trombi intracardiaci, in cui il LGE è assente nella maggioranza dei casi. Altra caratteristica alla RMC interessante da considerare è la localizzazione, infatti nella maggior parte dei casi i trombi sono insorti a livello delle sezioni di sinistra, in particolare a livello del ventricolo sinistro, camera che viene spesso interessata nei pazienti con cardiopatia ischemica; i tumori cardiaci benigni si sono sviluppati invece in genere a livello dell'atrio sinistro, sede in cui preferenzialmente si sviluppano i mixomi, ossia le lesioni benigne più frequenti; infine i tumori cardiaci maligni si sono invece localizzati prevalentemente a livello pericardico, sede che viene coinvolta più spesso nelle lesioni cardiache secondarie, ossia i tumori cardiaci maligni più frequenti.

Per quanto riguarda i trombi abbiamo evidenziato che in genere si sviluppano in pazienti con alterazione della cinetica cardiaca e con frazione di eiezione più bassa (FE: 38%) rispetto a quelli con tumore benigno (FE: 60%) e con tumore maligno (FE: 60%), espressione del fatto che più frequentemente i trombi si sviluppano come complicanza di una cardiopatia ischemica. Altra caratteristica su cui è importante soffermarsi è la presenza nei trombi di una minor visualizzazione precontrasto rispetto alle neoplasie, che al contrario sono state visualizzate nel 100% dei casi. Nel nostro studio 17 lesioni trombotiche su 24 (71%) sono state visualizzate prima della somministrazione di mezzo di contrasto, similmente a quanto riportato da Weinsaft et al.<sup>109</sup> e da Pazos-López et al.<sup>104</sup> in cui la visualizzazione precontrasto era presente rispettivamente nel 67% e nel 77% dei

---

trombi. Così come in letteratura<sup>149</sup> anche l'assenza di perfusione al primo passaggio, di LGE e soprattutto la presenza di un tipico long-TI sono caratteristiche che si sono osservate prevalentemente nei pazienti con trombo. Uno degli aspetti più importanti del nostro studio è stata proprio l'esecuzione sistematica delle sequenze long-TI, la cui esecuzione è fortemente raccomandata per la distinzione tra trombi e tumori cardiaci. Infatti i trombi, a causa della loro assenza di vascolarizzazione, risultano ipointensi nelle immagini long-TI, differenziandosi dai tumori che hanno invece un supporto vascolare. In particolare noi abbiamo trovato, similmente a quanto riportato da Shenoy et al, che il 100% dei trombi osservati alla RMC presentavano un tipico long-TI, che al contrario è stato riscontrato in un solo caso di tumore benigno, in particolare di un mixoma.

Infine, per quanto riguarda le caratteristiche del segnale nelle sequenze T1-pesate e T2-pesate, abbiamo osservato che nelle immagini T1-w c'è la presenza di un'ipo e di un'iperintensità del segnale più frequentemente nei trombi, seguiti dai tumori benigni e infine dai maligni, in cui le suddette caratteristiche non si sono mai osservate, mentre, un'intensità del segnale variabile è risultata più suggestiva per la presenza di tumore. Nelle sequenze T2-w la presenza di un segnale isointenso rispetto al miocardio è stata individuata più frequentemente nei trombi, mentre la presenza di un segnale iperintenso è stata riscontrata nella maggior parte dei casi nei tumori cardiaci, in particolare in quelli benigni. È comunque importante sottolineare come negli studi eseguiti sulla valutazione delle masse alla RMC i dati sulle caratteristiche del segnale nelle sequenze T1-pesate e T2-pesate<sup>104,150,161</sup>, al contrario delle caratteristiche valutate precedentemente, sono discordanti tra loro, eccetto per l'iperintensità in T2. Ciò deve essere interpretato in maniera critica essendo tali caratteristiche dipendenti principalmente dall'istotipo tumorale e, nel caso dei trombi, dal tempo d'insorgenza più che dalla natura delle masse cardiache. Proprio per tali ragioni le sequenze T1-w e T2-w potrebbero maggiormente essere d'aiuto nell'identificare specifici sottotipi tumorali come il melanoma che spesso ha delle caratteristiche del segnale uniche in tali sequenze. Tali valutazione necessiterebbero di essere investigate in studi futuri.

Confrontando la diagnosi ottenuta con la RMC con quella ottenuta tramite l'esame istologico, gold standard diagnostico, abbiamo osservato come la risonanza magnetica permetta con un'elevata accuratezza di distinguere tra tumori benigni,



---

maligni e trombi, infatti, nel 91,2% (31/34) dei casi è stata fatta la diagnosi corretta, concordando con i risultati ottenuti nei pochissimi studi precedenti<sup>104,149-150</sup> in cui si è andati a confrontare la diagnosi ottenuta alla risonanza magnetica con quella ottenuta all'istologia. In particolare, l'accuratezza della RMC nel diagnosticare i tumori benigni è risultata essere del 91,3%, nel diagnosticare i tumori maligni del 94% e nel diagnosticare i trombi dell'83%. Quest'ultimo dato, che risulta più basso rispetto a quello riportato nello studio di Shenoy et al, dovrebbe essere in realtà sottostimato, in quanto nel nostro studio l'esame anatomopatologico, dal quale è stata ottenuta la diagnosi finale, è stato eseguito solamente in una piccola percentuale di lesione trombotiche, nel dettaglio in 3 trombi su 24 (12,5%).

Nella nostra casistica sono 3 le masse cardiache in cui la diagnosi alla RMC è stata errata. In un caso, un trombo localizzato nell'atrio destro è stato erroneamente diagnosticato alla RMC come mixoma, quindi un tumore benigno, che si presentava come una massa di 14 mm, mobile e con assenza del tipico long-TI, caratteristica che più ha contribuito a far sì che le diagnosi venisse confusa. In un altro caso un osteosarcoma cardiaco, neoplasia maligna, è stato erroneamente diagnosticato come tumore benigno alla RMC, dove si presentava come una massa singola omogenea localizzata nell'atrio sinistro, di 60 mm di diametro, non infiltrante le strutture circostanti e non associata a versamento pericardico. Nell'ultimo caso un paraganglioma intracardiaco benigno è stato erroneamente diagnosticato come tumore maligno alla RMC, nella quale si presentava come una massa pericardica con un diametro di 110 mm, non infiltrante le strutture circostanti, con segnale disomogeneo e con la presenza sia di FPP che di LGE, tutte caratteristiche che, ad eccezione dell'assenza di infiltrazione, si associano più frequentemente alle forme maligne. Dai seguenti 3 casi è possibile quindi dedurre che le caratteristiche individuate alla RMC, sebbene come visto precedentemente si associno in alcuni casi ad una massa piuttosto che un'altra, non permettano sempre di distinguere tra tumori benigni, maligni e trombi, con l'esame istologico che rimane l'unico gold standard diagnostico.

Altro dato molto importante che è emerso dal nostro studio, confrontando alcune caratteristiche lesionali osservate alla RMC con quelle identificate all'istologia, è che la risonanza magnetica presenta un'elevatissima capacità di caratterizzazione tissutale, infatti solamente in un caso in cui è stata individuata la presenza di edema in una massa alla RMC questa non è poi stata confermata all'esame

---

anatomopatologico, mentre in tutte le altre masse le caratteristiche analizzate, ossia l'infiltrazione, l'adiposità, la presenza di aree necrotico-emorragiche, la vascolarizzazione e la fibrosi, corrispondevano perfettamente.

I dati sull'outcome provenienti dal nostro studio hanno evidenziato, come da previsioni, che i pazienti con diagnosi alla RMC di tumori cardiaco maligno hanno una prognosi significativamente peggiore, con probabilità di sopravvivenza a 5 anni pari al 29%, molto simile a quella osservata in un precedente studio<sup>149</sup>. Per quanto riguarda i pazienti con diagnosi di trombo alla RMC si è osservata invece la presenza di una prognosi simile a quelli con diagnosi di tumore benigno, sebbene si siano verificati più eventi morte per tutte le cause durante il follow-up. La mancanza di una differenza statisticamente significativa è principalmente da ricondurre al fatto che i pazienti con trombo sottoposti a RMC sono stati tutti adeguatamente trattati con terapia anticoagulante, migliorando pertanto in maniera cospicua la probabilità di sopravvivenza.

Per quanto riguarda i fattori predittivi di mortalità nei pazienti con massa cardiaca abbiamo trovato che, indipendentemente dal tipo di massa presente, l'età, la presenza di una storia positiva per tumori maligni extracardiaci, il diametro della massa, la disomogeneità del segnale, la presenza del FPP, di versamento pericardico e di ripetizioni pericardiche si associano ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause. Tali dati sono concordanti con quelli riportati nello studio di Mousavi et al<sup>50</sup>, fatta eccezione per il versamento pericardico, che, meno verosimilmente, non si era associato ad un aumentato rischio di mortalità.

Dai nostri dati sull'outcome è emerso pertanto che la RMC, oltre ad aiutare nel processo diagnostico, è utile a predire la prognosi dei pazienti con lesioni cardiache. Tale dato evidenzia ulteriormente l'utilità clinica che ricopre la risonanza magnetica nella gestione dei pazienti con massa cardiaca.

## 5. LIMITI DELLO STUDIO

Il presente studio presenta numerose limitazioni: innanzitutto a causa della natura retrospettiva del nostro studio il protocollo di RMC non è stato uniforme in tutti i pazienti, come previsto dalla pratica clinica; inoltre, sempre per via della natura retrospettiva, si ha avuto una maggiore difficoltà nel reperire dalle cartelle cliniche informatizzate i dati clinici nei pazienti valutati antecedentemente al 2012, che per fortuna rappresentavano una netta minoranza della coorte dello studio.

Inoltre, la tempistica d'esecuzione della RMC rispetto alla diagnosi e al trattamento potrebbe avere influenzato i nostri risultati, infatti, nei casi in cui i pazienti sono stati sottoposti a trattamento chemioterapico e/o a radioterapia prima che venisse eseguita la risonanza magnetica alcune caratteristiche osservate, come la dimensione tumorale, la vascolarizzazione e la presenza di versamento pericardico potrebbero essere state modificate.

Altro limite dello studio è una conseguenza del fatto che per indagare l'accuratezza diagnostica della RMC sono stati valutati esclusivamente i pazienti che sono stati sottoposti ad esame anatomopatologico, gold standard diagnostico. Di conseguenza la numerosità del campione si è considerevolmente ridotta, potendo far sì che si sottostimasse la reale accuratezza diagnostica della RMC nel distinguere tra tumori benigni, maligni e trombi.

L'ultimo limite dello studio è legato al fatto che l'endpoint primario del nostro studio è stato la mortalità per tutte le cause, non specificando quindi la causa del decesso e di conseguenza, non tutte le morti che sono avvenute erano necessariamente correlate alla massa cardiaca. Ciononostante, la mortalità per tutte le cause rappresenta un endpoint importante ed appropriato in quanto è oggettivo, imparziale e clinicamente rilevante.

---

## CONCLUSIONI

In presenza di una massa cardiaca sconosciuta, la diagnosi differenziale tra tumori benigni, maligni e trombi, con il solo utilizzo di esami di imaging non invasivi, è spesso una sfida. Nel presente studio abbiamo evidenziato come attraverso l'esecuzione della risonanza magnetica cardiaca sia possibile, partendo da un'accurata valutazione anamnestica e da un'accurata valutazione delle caratteristiche morfologiche, funzionali e tissutali individuate alla RMC, distinguere con un'elevata accuratezza diagnostica il tipo di massa cardiaca. La RMC è un esame di imaging non invasivo che tra le altre presenta anche un'elevatissima capacità di caratterizzazione tissutale, come abbiamo ulteriormente confermato nel nostro studio. Tuttavia, nonostante la presenza di un'elevata accuratezza diagnostica, soprattutto nell'escludere la diagnosi di trombo, l'unico esame che consente di definire con certezza la natura e il sottotipo della massa è l'analisi istologica, che rappresenta il gold standard diagnostico.

Abbiamo osservato inoltre come la diagnosi alla RMC e la presenza di alcune caratteristiche cliniche (età e storia positiva per tumori maligni extracardiaci) ed in particolare di RMC (diametro della massa, disomogeneità del segnale, presenza del FPP, di versamento pericardico e di ripetizioni pericardiche) si associno, nei pazienti con massa cardiaca, ad un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause. La RMC pertanto, oltre a ricoprire un ruolo chiave nel processo diagnostico, è utile nel predire l'outcome dei pazienti con massa cardiaca, risultando un ottimo strumento per guidare il processo decisionale di tali pazienti.

---

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, Nguyen BT, Gambill NB, Blankstein R, et al. Cardiac Masses on Cardiac CT: A Review. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* agosto 2014;7(8):9281.
2. D'Angelo EC, Paolisso P, Vitale G, Foà A, Bergamaschi L, Magnani I, et al. Diagnostic Accuracy of Cardiac Computed Tomography and 18-F Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Cardiac Masses. *JACC: Cardiovascular Imaging.* novembre 2020;13(11):2400–11.
3. Patel J, Sheppard MN. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumours in a specialist UK Centre: surgical and autopsy series. *Cardiovascular Pathology.* novembre 2010;19(6):343–52.
4. Agaimy A, Rösch J, Weyand M, Strecker T. Primary and metastatic cardiac sarcomas: a 12-year experience at a German heart center. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(9):928–38.
5. MDa MB, Gow RM, Haney I, Mawson J, Williams WG, Freedom RM. Pediatric primary benign cardiac tumors: A 15-year review. *American Heart Journal.* dicembre 1997;134(6):1107–14.
6. Reynen K. Frequency of primary tumors of the heart. *The American Journal of Cardiology.* gennaio 1996;77(1):107.
7. Basso, C., Rizzo, S., Valente, M., & Thiene, G. (2012). Prevalence and pathology of primary cardiac tumours. *Cardiovascular Medicine* 2012;15(1):18-29.
8. Poterucha TJ, Kochav J, O'Connor DS, Rosner GF. Cardiac Tumors: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Treat Options in Oncol.* agosto 2019;20(8):66.
9. Basso C, Valente M, Thiene G. *Cardiac Tumor Pathology.* New York, Springer Humana Press; 2013.
10. Roberts WC. Primary and Secondary Neoplasms of the Heart. *The American Journal of Cardiology.* settembre 1997;80(5):671–82.
11. Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, Markel G, Grossman Y, Yosepovich A, et al. Primary Malignancies of the Heart and Pericardium: Primary cardiac malignancies. *Clin Cardiol.* giugno 2014;n/a-n/a.
12. Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, Parsons JM, De Giovanni JV. Cardiac tumours in children. *Orphanet J Rare Dis.* dicembre 2007;2(1):11.
13. Padalino MA, Basso C, Milanesi O, Vida VL, Moreolo GS, Thiene G, et al. Surgically treated primary cardiac tumors in early infancy and childhood. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* giugno 2005;129(6):1358–63.

- 
14. Padalino MA, Vida VL, Boccuzzo G, Tonello M, Sarris GE, Berggren H, et al. Surgery for Primary Cardiac Tumors in Children: Early and Late Results in a Multicenter European Congenital Heart Surgeons Association Study. *Circulation*. 3 luglio 2012;126(1):22–30.
  15. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *Journal of Clinical Pathology*. 1 gennaio 2007;60(1):27–34.
  16. Stollberger C. Transesophageal Echocardiography To Assess Embolic Risk in Patients with Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 15 aprile 1998;128(8):630.
  17. Sharma ND, McCullough PA, Philbin EF, Weaver WD. Left Ventricular Thrombus and Subsequent Thromboembolism in Patients With Severe Systolic Dysfunction. *Chest*. febbraio 2000;117(2):314–20.
  18. Katz SD, Marantz PR, Biasucci L, Jondeau G, Lee K, Brennan C, et al. Low incidence of stroke in ambulatory patients with heart failure: A prospective study. *American Heart Journal*. luglio 1993;126(1):141–6.
  19. Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, Klem I, Crowley AL, Brosnan R, et al. Detection of Left Ventricular Thrombus by Delayed-Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. luglio 2008;52(2):148–57.
  20. Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, Grimm RA, Thomas JD, Klein AL, et al. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study. *American Heart Journal*. luglio 2000;140(1):150–6.
  21. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. ottobre 1993;22(4):1004–9.
  22. Basso C, Rizzo S, Valente M, Thiene G. Cardiac masses and tumours. *Heart*. 1 agosto 2016;102(15):1230–45.
  23. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of Tumors of the Heart and Pericardium. *J Thorac Oncol*. aprile 2016;11(4):441–52.
  24. Burke A, Jeudy J, Virmani R. Cardiac tumours: an update. *Heart*. 1 gennaio 2008;94(1):117–23.
  25. Tazelaar HD, Locke TJ, McGREGOR CGA. Pathology of Surgically Excised Primary Cardiac Tumors. *Mayo Clinic Proceedings*. ottobre 1992;67(10):957–65.
  26. Hi D, Yoon A, Roberts WC. Sex distribution in cardiac myxomas. *The American Journal of Cardiology*. settembre 2002;90(5):563–5.

- 
27. Araoz PA, Mulvagh SL, Tazelaar HD, Julsrud PR, Breen JF. CT and MR Imaging of Benign Primary Cardiac Neoplasms with Echocardiographic Correlation. *RadioGraphics*. settembre 2000;20(5):1303–19.
  28. Kodama H, Hirotani T, Suzuki Y, Ogawa S, Yamazaki K. Cardiomyogenic differentiation in cardiac myxoma expressing lineage-specific transcription factors. *Am J Pathol*. agosto 2002;161(2):381–9.
  29. Reynen K. Cardiac Myxomas. *N Engl J Med*. 14 dicembre 1995;333(24):1610–7.
  30. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, W. Go VL. The Complex of Myxomas, Spotty Pigmentation, and Endocrine Overactivity: *Medicine*. luglio 1985;64(4):270–83.
  31. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant Inheritance of the Complex of Myxomas, Spotty Pigmentation, and Endocrine Overactivity. *Mayo Clinic Proceedings*. marzo 1986;61(3):165–72.
  32. Carney JA. Differences between nonfamilial and familial cardiac myxoma: *The American Journal of Surgical Pathology*. gennaio 1985;9(1):53–5.
  33. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical Presentation of Left Atrial Cardiac Myxoma: A Series Of 112 Consecutive Cases. *Medicine*. maggio 2001;80(3):159–72.
  34. Piazza N, Chughtai T, Toledano K, Sampalis J, Liao C, Morin JF. Primary cardiac tumours: eighteen years of surgical experience on 21 patients. *Can J Cardiol*. dicembre 2004;20(14):1443–8.
  35. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *American Heart Journal*. settembre 2003;146(3):404–10.
  36. 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. *The Annals of Thoracic Surgery*. novembre 2005;80(5):1712–8.
  37. Mariscalco G, Bruno VD, Borsani P, Dominici C, Sala A. Papillary Fibroelastoma: Insight to a Primary Cardiac Valve Tumor. *Journal of Cardiac Surgery*. marzo 2010;25(2):198–205.
  38. Carrigan TP, Galla JM, Smedira NG, Stewart WJ. Late Diagnosis of Multiple Fibroelastomas in a 41-Year-Old Woman with Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography*. dicembre 2008;21(12):1391.e1-1391.e3.
  39. Tsugu T, Nagatomo Y, Endo J, Kawakami T, Murata M, Yamazaki M, et al. Multiple papillary fibroelastomas attached to left ventricular side and

- 
- aortic side of the aortic valve: A report of new case and literature review. *Echocardiography*. giugno 2019;36(6):1194–9.
40. Eslami-Varzaneh F, Brun EA, Sears-Rogan P. An unusual case of multiple papillary fibroelastoma, review of literature. *Cardiovascular Pathology*. maggio 2003;12(3):170–3.
  41. 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*. 5 giugno 2001;103(22):2687–93.
  42. Burke A, Virmani R. Tumors of the heart and great vessels. Washington, DC: Armed Forces Inst. of Pathology; 1996. 231 pag. (Atlas of tumor pathology).
  43. Shirani J, Roberts WC. Clinical, electrocardiographic and morphologic features of massive fatty deposits (“lipomatous hypertrophy”) in the atrial septum. *Journal of the American College of Cardiology*. luglio 1993;22(1):226–38.
  44. Heyer CM, Kagel T, Lemburg SP, Bauer TT, Nicolas V. Lipomatous Hypertrophy of the Interatrial Septum. *Chest*. dicembre 2003;124(6):2068–73.
  45. Lang-Lazdunski L, Oroudji M, Pansard Y, Vissuzaine C, Hvass U. Successful resection of giant intrapericardial lipoma. *The Annals of Thoracic Surgery*. luglio 1994;58(1):238–41.
  46. Maraj S, Pressman GS, Figueredo VM. Primary cardiac tumors. *Int J Cardiol*. 3 aprile 2009;133(2):152–6.
  47. Burke A, Johns JP, Virmani R. Hemangiomas of the heart. A clinicopathologic study of ten cases. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1990;3(4):283–90.
  48. Weston CFM, Hayward MWJ, Seymour RM, Stephens MR. Cardiac haemangioma associated with a facial port-wine stain and recurrent atrial tachycardia. *European Heart Journal*. giugno 1988;9(6):668–71.
  49. Yang L, Dai J, Xiao Y, Cheng H, Ruan Q. Cardiac Cavernous Hemangioma and Multiple Pulmonary Cavernous Hemangiomas. *The Annals of Thoracic Surgery*. febbraio 2014;97(2):687–9.
  50. Miao H, Yang W, Zhou M, Zhu Q, Jiang Z. Atrial Hemangioma: A Case Report and Review of the Literature. *ATCS*. 2019;25(2):71–81.
  51. Deeg KH, Voigt HJ, Hofbeck M, Singer H, Kraus J. Prenatal ultrasound diagnosis of multiple cardiac rhabdomyomas. *Pediatr Radiol*. marzo 1990;20(4):291–2.



- 
52. Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet.* dicembre 1990;37(4):443–6.
  53. Bosi G, Lintermans J, Pellegrino P, Svaluto-Moreolo G, Vliers A. The natural history of cardiac rhabdomyoma with and without tuberous sclerosis. *Acta Paediatrica.* agosto 1996;85(8):928–31.
  54. Günther T, Schreiber C, Noebauer C, Eicken A, Lange R. Treatment Strategies for Pediatric Patients with Primary Cardiac and Pericardial Tumors: A 30-Year Review. *Pediatr Cardiol.* novembre 2008;29(6):1071–6.
  55. Becker AE. Primary Heart Tumors in the Pediatric Age Group: A Review of Salient Pathologic Features Relevant for Clinicians. *Pediatr Cardiol.* luglio 2000;21(4):317–23.
  56. Coffin CM. Case 1 Congenital Cardiac Fibroma Associated with Gorlin Syndrome. *Pediatric Pathology.* gennaio 1992;12(2):255–62.
  57. Herman TE, Siegel MJ, McAlister WH. Cardiac tumor in Gorlin syndrome: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Pediatr Radiol.* aprile 1991;21(3):234–5.
  58. Valente M, Cocco P, Thiene G, Casula R, Poletti A, Milanesi O, et al. Cardiac fibroma and heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* dicembre 1993;106(6):1208–12.
  59. Padalino MA, Basso C, Thiene G, Stellin G. Giant Right Ventricular Fibroma in an Infant. *Circulation.* 16 luglio 2002;106(3):386–386.
  60. Nathan M, Fabozzo A, Geva T, Walsh E, del Nido PJ. Successful surgical management of ventricular fibromas in children. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* dicembre 2014;148(6):2602–8.
  61. Kobayashi D, L'Ecuyer TJ, Aggarwal S. Orthotopic heart transplant: a therapeutic option for unresectable cardiac fibroma in infants. *Congenit Heart Dis.* agosto 2012;7(4):E31-36.
  62. Hamilton BH, Francis IR, Gross BH, Korobkin M, Shapiro B, Shulkin BL, et al. Intrapericardial paragangliomas (pheochromocytomas): imaging features. *American Journal of Roentgenology.* gennaio 1997;168(1):109–13.
  63. Burke A. Primary malignant cardiac tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology.* febbraio 2008;25(1):39–46.
  64. Coindre JM. Grading of Soft Tissue Sarcomas: Review and Update. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 1 ottobre 2006;130(10):1448–53.

- 
65. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. 15 maggio 2001;91(10):1914–26.
  66. Rao U, Curtin J, Ryding A. Primary angiosarcoma of the heart. *Heart*. 15 dicembre 2013;99(24):1878–9.
  67. Neragi-Miandoab S, Kim J, Vlahakes GJ. Malignant Tumours of the Heart: A Review of Tumour Type, Diagnosis and Therapy. *Clinical Oncology*. dicembre 2007;19(10):748–56.
  68. Zhang C, Huang C, Zhang X, Zhao L, Pan D. Clinical characteristics associated with primary cardiac angiosarcoma outcomes: a surveillance, epidemiology and end result analysis. *Eur J Med Res*. dicembre 2019;24(1):29.
  69. 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(12):1222–6.
  70. Orlandi A, Ferlosio A, Roselli M, Chiariello L, Spagnoli LG. Cardiac Sarcomas: An Update. *Journal of Thoracic Oncology*. settembre 2010;5(9):1483–9.
  71. Zhang PJ, Brooks JS, Goldblum JR, Yoder B, Seethala R, Pawel B, et al. Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival. *Human Pathology*. settembre 2008;39(9):1385–95.
  72. Castillo JG, Silvey G. Characterization and Management of Cardiac Tumors. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. marzo 2010;14(1):6–20.
  73. Burke AP, Tazelaar H, Butany JW, et al. Cardiac sarcomas. In: Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *Pathology & Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2004:273–81.
  74. Burke AP, Virmani R. Osteosarcomas of the Heart: *The American Journal of Surgical Pathology*. marzo 1991;15(3):289–95.
  75. Karn CM, Socinski MA, Fletcher JA, Corson JM, Craighead JE. Cardiac synovial sarcoma with translocation (X;18) associated with asbestos exposure. *Cancer*. 1 gennaio 1994;73(1):74–8.
  76. Petrich A, Cho SI, Billett H. Primary cardiac lymphoma: An analysis of presentation, treatment, and outcome patterns. *Cancer*. 1 febbraio 2011;117(3):581–9.

- 
77. Rolla G, Bertero MT, Pastena G, Tartaglia N, Corradi F, Casabona R, et al. Primary lymphoma of the heart. A case report and review of the literature. *Leuk Res.* gennaio 2002;26(1):117–20.
  78. Rozas Fernández P, López Caleyá JF, García Campos A. Primary lymphoma of the heart. *Med Clin (Barc).* 2 agosto 2019;153(3):e13–4.
  79. Gowda RM, Khan IA. Clinical Perspectives of Primary Cardiac Lymphoma. *Angiology.* settembre 2003;54(5):599–604.
  80. Goldberg AD, Blankstein R, Padera RF. Tumors Metastatic to the Heart. *Circulation.* 15 ottobre 2013;128(16):1790–4.
  81. Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2003;3(6):407–21.
  82. Miller DV, Tazelaar HD. Cardiovascular pseudoneoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* marzo 2010;134(3):362–8.
  83. Waller BF, Rohr TM, McLaughlin T, Grider L, Taliercio CP, Fetters J. Intracardiac thrombi: Frequency, location, etiology, and complications: A morphologic review-Part V. *Clin Cardiol.* dicembre 1995;18(12):731–4.
  84. Iliceto S, Razzolini R. *Manuale di cardiologia.* Padova: Piccin; 2019.
  85. Thiene G, Basso C. Pathology and pathogenesis of infective endocarditis in native heart valves. *Cardiovascular Pathology.* settembre 2006;15(5):256–63.
  86. Topan A, Carstina D, Slavcovici A, Rancea R, Capalneau R, Lupse M. Assessment of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis after twenty-years. An analysis of 241 cases. *Medicine and Pharmacy Reports.* 19 giugno 2015;88(3):321–6.
  87. Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol.* giugno 2009;36(2–3):126–30.
  88. Momtahn M, Givtaj N, Ojaghi Z, Momtahn S, Almasi N, Momtahn AJ. Cardiac tuberculoma of the right atrium. *J Card Surg.* luglio 2011;26(4):367–9.
  89. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Cardiac aspergilloma. *Indian Heart J.* giugno 2015;67(3):288.
  90. Charfeddine S, Mallek S, Gueldiche M, Triki F, Jmâa HB, Frikha I, et al. A huge cardiac hydatid cyst: An unusual cause of chest pain revealing multivisceral hydatidosis in a young woman. *J Saudi Heart Assoc.* ottobre 2015;27(4):286–91.

- 
91. Bezgin T, Elveran A, Varol S, Doğan C, Karagöz A, Esen AM. Pericardial cyst. *Herz*. dicembre 2014;39(8):1005–7.
  92. Restrepo CS, Vargas D, Ocazonez D, Martínez-Jiménez S, Betancourt Cuellar SL, Gutierrez FR. Primary Pericardial Tumors. *RadioGraphics*. ottobre 2013;33(6):1613–30.
  93. Luc JGY, Phan K, Tehantchaleishvili V. Cystic tumor of the atrioventricular node: a review of the literature. *J Thorac Dis*. settembre 2017;9(9):3313–8.
  94. Forcillo J, Dion D, Sauvageot C, Jeanmart H. Intraventricular Bronchogenic Cyst: A Rare Congenital Anomaly. *The Annals of Thoracic Surgery*. settembre 2015;100(3):1101–3.
  95. Burke AP, Litovsky S, Virmani R. Lipomatous Hypertrophy of the Atrial Septum Presenting as a Right Atrial Mass: The American Journal of Surgical Pathology. giugno 1996;20(6):678–85.
  96. Reynolds C, Tazelaar HD, Edwards WD. Calcified amorphous tumor of the heart (cardiac CAT). *Human Pathology*. maggio 1997;28(5):601–6.
  97. Bruce CJ. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart*. 15 gennaio 2011;97(2):151–60.
  98. Shapiro LM. GENERAL CARDIOLOGY: Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart*. 1 febbraio 2001;85(2):218–22.
  99. Mahaim I. *Les Tumeurs et les Polypes du Coeur: Etude Anatomoclinique*. Paris: Masson, 1945.
  100. ElBardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Embolic Potential of Cardiac Tumors and Outcome After Resection: A Case–Control Study. *Stroke*. gennaio 2009;40(1):156–62.
  101. Thyagarajan B, Kumar MP, Patel S, Agrawal A. Extracardiac manifestations of atrial myxomas. *J Saudi Heart Assoc*. gennaio 2017;29(1):37–43.
  102. Michaud M, Wolff V, Pelletier S, Evon P, Richard S. Painful multiple mononeuropathy as a first symptom of cardiac myxoma: an unusual clinical presentation. *Cardiovasc Pathol*. aprile 2015;24(2):121–3.
  103. Auger D, Pressacco J, Marcotte F, Tremblay A, Dore A, Ducharme A. Cardiac masses: an integrative approach using echocardiography and other imaging modalities. *Heart*. luglio 2011;97(13):1101–9.
  104. Pazos-López P, Pozo E, Siqueira ME, García-Lunar I, Cham M, Jacobi A, et al. Value of CMR for the Differential Diagnosis of Cardiac Masses. *JACC: Cardiovascular Imaging*. settembre 2014;7(9):896–905.

- 
105. Meng Q, Lai H, Lima J, Tong W, Qian Y, Lai S. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases. *Int J Cardiol.* luglio 2002;84(1):69–75.
  106. Peters PJ, Reinhardt S. The echocardiographic evaluation of intracardiac masses: a review. *J Am Soc Echocardiogr.* febbraio 2006;19(2):230–40.
  107. Palaskas N, Thompson K, Gladish G, Agha AM, Hassan S, Iliescu C, et al. Evaluation and Management of Cardiac Tumors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 20 marzo 2018;20(4):29.
  108. Ragland MM, Tak T. The role of echocardiography in diagnosing space-occupying lesions of the heart. *Clin Med Res.* marzo 2006;4(1):22–32.
  109. Lokhandwala J, Liu Z, Jundi M, Loyd A, Strong M, Vannan M. Three-dimensional echocardiography of intracardiac masses. *Echocardiography.* febbraio 2004;21(2):159–63.
  110. Zaragoza-Macias E, Zaragosa-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography.* febbraio 2012;29(2):207–19.
  111. Mansencal N, Revault-d'Allonnes L, Pelage JP, Farcot JC, Lacombe P, Dubourg O. Usefulness of contrast echocardiography for assessment of intracardiac masses. *Arch Cardiovasc Dis.* marzo 2009;102(3):177–83.
  112. Tang QY, Guo LD, Wang WX, Zhou W, Liu YN, Liu HY, et al. Usefulness of contrast perfusion echocardiography for differential diagnosis of cardiac masses. *Ultrasound Med Biol.* settembre 2015;41(9):2382–90.
  113. Borges AC, Witt C, Bartel T, Müller S, Konertz W, Baumann G. Preoperative two- and three-dimensional transesophageal echocardiographic assessment of heart tumors. *The Annals of Thoracic Surgery.* aprile 1996;61(4):1163–7.
  114. Rizzoli G, Bottio T, Pittarello D, Napodano M, Thiene G, Basso C. Atrial septal mass: transesophageal echocardiographic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* novembre 2004;128(5):767–9.
  115. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* agosto 2000;20(4):1073–103; quiz 1110–1, 1112.
  116. Tatli S, Lipton MJ. CT for intracardiac thrombi and tumors. *Int J Cardiovasc Imaging.* febbraio 2005;21(1):115–31.

- 
117. Goldman LW. Principles of CT and CT technology. *J Nucl Med Technol.* settembre 2007;35(3):115–28; quiz 129–30.
  118. Schoenhagen P, Stillman AE, Halliburton SS, White RD. CT of the heart: principles, advances, clinical uses. *Cleve Clin J Med.* febbraio 2005;72(2):127–38.
  119. Hedgire S, Ghoshhajra B, Kalra M. Dose optimization in cardiac CT. *Phys Med.* settembre 2017;41:97–103.
  120. Shao D, Tian XW, Gao Q, Liang CH, Wang SX. Preparation methods prior to PET/CT scanning that decrease uptake of 18F-FDG by myocardium, brown adipose tissue, and skeletal muscle. *Acta Radiol.* gennaio 2017;58(1):10–8.
  121. Rahbar K, Seifarth H, Schäfers M, Stegger L, Hoffmeier A, Spieker T, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* giugno 2012;53(6):856–63.
  122. Hori Y, Funabashi N, Miyauchi H, Nakagawa K, Shimura H, Miyazaki M, et al. Angiosarcoma in the right atria demonstrated by fusion images of multislice computed tomography and positron emission tomography using F-18 Fluoro-Deoxyglucose. *Int J Cardiol.* 15 dicembre 2007;123(1):e15-17.
  123. Klein MA, Scalcione LR, Youn T, Shah RA, Katz DS, Sung WW, et al. Intensely hypermetabolic lipomatous hypertrophy of the interatrial septum on 18-FDG PET with MRI and CT correlation. *Clin Nucl Med.* dicembre 2010;35(12):972–3.
  124. Nensa F, Tezgah E, Poeppel TD, Jensen CJ, Schelhorn J, Köhler J, et al. Integrated 18F-FDG PET/MR imaging in the assessment of cardiac masses: a pilot study. *J Nucl Med.* febbraio 2015;56(2):255–60.
  125. Polk SL, Montilla-Soler J, Gage KL, Parsee A, Jeong D. Cardiac Metastases in Neuroendocrine Tumors: 68Ga-DOTATATE PET/CT With Cardiac Magnetic Resonance Correlation. *Clin Nucl Med.* aprile 2020;45(4):e201–5.
  126. Sarikaya I. Cardiac applications of PET. *Nucl Med Commun.* ottobre 2015;36(10):971–85.
  127. Fowles RE, Mason JW. Endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med.* dicembre 1982;97(6):885–94.
  128. Olsen EG. Endomyocardial biopsy. *Br Heart J.* febbraio 1978;40(2):95–8.
  129. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart

- 
- Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 6 novembre 2007;50(19):1914–31.
130. Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet.* 27 febbraio 2016;387(10021):882–93.
131. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, Schumann C, Thompson P, Wallace RL, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol.* 1 giugno 2020;5(6):685–92.
132. Shanmugam G. Primary cardiac sarcoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* giugno 2006;29(6):925–32.
133. Vaporciyan A, Reardon MJ. Right heart sarcomas. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* settembre 2010;6(3):44–8.
134. Rice DC, Reardon MJ. Left heart sarcomas. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* settembre 2010;6(3):49–56.
135. Ravi V, Benjamin RS. Systemic therapy for cardiac sarcomas. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* settembre 2010;6(3):57–60.
136. Yusuf SW, Bathina JD, Qureshi S, Kaynak HE, Banchs J, Trent JC, et al. Cardiac tumors in a tertiary care cancer hospital: clinical features, echocardiographic findings, treatment and outcomes. *Heart Int.* 3 febbraio 2012;7(1):e4.
137. Xia J, Song L, Wang B, He Y, Ma X. Surgical treatment of a primary cardiac lymphoma presenting with cardiac tamponade. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* febbraio 2021;69(2):356–9.
138. Bambury R, Gallagher F, Dodd JD, Fennelly D. Primary cardiac lymphoma: diagnostic tools and treatment challenges. *Ir J Med Sci.* marzo 2011;180(1):271–3.
139. Steeg PS. Targeting metastasis. *Nat Rev Cancer.* aprile 2016;16(4):201–18.
140. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Benjamin R, Ravi V, et al. Surgical Treatment of Primary Cardiac Sarcomas: Review of a Single-Institution Experience. *Ann Thorac Surg.* febbraio 2016;101(2):698–702.
141. Chan EY, Ali A, Zubair MM, Nguyen DT, Ibarra-Cortez SH, Graviss EA, et al. Primary cardiac sarcomas: Treatment strategies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 febbraio 2022;S0022-5223(22)00100-3.

- 
142. Bossert T, Walther T, Vondrys D, Gummert JF, Kostelka M, Mohr FW. Cardiac fibroma as an inherited manifestation of nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(1):88–90.
  143. Li H, Yang S, Chen H, Yang Z, Hong T, Hou Y, et al. Survival after heart transplantation for non-metastatic primary cardiac sarcoma. *J Cardiothorac Surg.* 3 ottobre 2016;11(1):145.
  144. Poon M, Fuster V, Fayad Z. Cardiac magnetic resonance imaging: a «one-stop-shop» evaluation of myocardial dysfunction. *Curr Opin Cardiol.* novembre 2002;17(6):663–70.
  145. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance: twenty-first century solutions in cardiology. *Clin Med (Lond).* giugno 2003;3(3):273–8.
  146. Patel N, Kolakalapudi P, Arora G. Contrast - in cardiac magnetic resonance imaging. *Echocardiography.* marzo 2018;35(3):401–9.
  147. Motwani M, Kidambi A, Herzog BA, Uddin A, Greenwood JP, Plein S. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology.* luglio 2013;268(1):26–43.
  148. Fussen S, De Boeck BWL, Zellweger MJ, Bremerich J, Goetschalckx K, Zuber M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging for diagnosis and clinical management of suspected cardiac masses and tumours. *Eur Heart J.* giugno 2011;32(12):1551–60.
  149. Shenoy C, Grizzard JD, Shah DJ, Kassi M, Reardon MJ, Zagurovskaya M, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in suspected cardiac tumour: a multicentre outcomes study. *Eur Heart J.* 28 dicembre 2021;43(1):71–80.
  150. Mousavi N, Cheezum MK, Aghayev A, Padera R, Vita T, Steigner M, et al. Assessment of Cardiac Masses by Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Histological Correlation and Clinical Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 8 gennaio 2019;8(1):e007829.
  151. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson.* dicembre 2008;10(1):35.
  152. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols, Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson.* dicembre 2013;15(1):91.



- 
153. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. dicembre 2020;22(1):17.
  154. Braggion-Santos MF, Koenigkam-Santos M, Teixeira SR, Volpe GJ, Trad HS, Schmidt A. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Cardiac Masses. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2013;101(3):263-72.
  155. Ward TJ, Kadoch MA, Jacobi AH, Lopez PP, Salvo JS, Cham MD. Magnetic resonance imaging of benign cardiac masses: a pictorial essay. *J Clin Imaging Sci*. 2013;3:34.
  156. Beroukhim RS, Prakash A, Buechel ERV, Cava JR, Dorfman AL, Festa P, et al. Characterization of cardiac tumors in children by cardiovascular magnetic resonance imaging: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 30 agosto 2011;58(10):1044–54.
  157. Sultan FAT, Ahmed SW. Cardiac Magnetic Resonance Evaluation of Cardiac Masses in Patients with Suspicion of Cardiac Masses on Echo or Computed Tomography. *J Clin Imaging Sci*. 2020;10:57.
  158. Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *The American Journal of Medicine*. luglio 1992;93(1):S8–12.
  159. Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, Petridou ETh. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. *European Journal of Cancer Prevention*. marzo 2013;22(2):131–50.
  160. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res*. dicembre 1984;44(12 Pt 1):5940–58.
  161. Patel R, Lim RP, Saric M, Nayar A, Babb J, Ettl M, et al. Diagnostic Performance of Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Echocardiography in Evaluation of Cardiac and Paracardiac Masses. *The American Journal of Cardiology*. gennaio 2016;117(1):135–40.
  162. Giusca S, Mereles D, Ochs A, Buss S, André F, Seitz S, et al. Incremental value of cardiac magnetic resonance for the evaluation of cardiac tumors in adults: experience of a high volume tertiary cardiology centre. *Int J Cardiovasc Imaging*. giugno 2017;33(6):879–88.

## RINGRAZIAMENTI

Per finire, vorrei fare alcuni ringraziamenti.

Un primo e grande grazie va a tutta la mia famiglia ed in particolare a mia mamma Maria Rosaria, a mio papà Pierantonio, a mia sorella Mariacarla e ad i miei super nonni Antonio e Franca, che non mi hanno fatto mai mancare il loro supporto, il loro affetto e il loro sostegno. Mi hanno accompagnato durante tutto questo lungo percorso, dall'inizio alla fine, spronandomi ad andare avanti e non mollare, non lasciandomi mai solo. Se oggi sono arrivato a questo traguardo è anche per merito vostro.

Un sentito grazie va anche a tutti i miei amici, che chi più e chi meno hanno contribuito a rendere questo lungo percorso meno faticoso. Tra vacanze, serate, pranzi, cene, grigliate, esami, racconti, avventure e chi più ne ha più ne metta, ho sempre trovato degli amici veri che non mi hanno fatto mai mancare un sorriso o una risata e con i quali ho condiviso dei bellissimi momenti che porterò sempre con me.

Ultimo, ma non per importanza, un pensiero devo rivolgerlo a te, Laura, che negli ultimi anni hai camminato insieme a me verso questo traguardo, ascoltandomi, capendomi ed aiutandomi in modi che non pensavo nemmeno potessero esistere. Hai sempre creduto in me, mi hai incoraggiato, sostenuto e hai portato pazienza anche nei momenti più difficili, come quando si entrava nel vivo della sessione d'esami. I tuoi "sono con te" mi hanno dato una forza grandissima e mi hanno insegnato tanto. Per questo e per un'infinità di altre cose che necessiterebbero di molte più pagine per essere elencate, grazie, dal più profondo del cuore.