

## Hemangioendotelioma cardíaco primario recurrente: reporte de caso y revisión de la literatura.

### Recurrent Primary Cardiac Hemangioendothelioma: Case Report and Literature Review.

» María Elena Pantoja Rosero MD Esp.<sup>1</sup>



» Wilfredo Antonio Rivera-Martínez MD Esp.<sup>1</sup>



» Rigoberto Gómez-Gutiérrez MD Esp.<sup>2</sup>



» María Consuelo Santamaría MD Esp.<sup>2</sup>



» Miguel Ángel Mina Hinestroza MD.<sup>3</sup>



» José Darío Portillo Miño MD.<sup>4</sup>



<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, GIMI 1 (Grupo Interinstitucional de Medicina Interna 1) Universidad Libre, Cali, Colombia.

<sup>2</sup> Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

<sup>3</sup> Universidad ICESI, Cali, Colombia.

<sup>4</sup> Fundación Universitaria San Martín, Pasto, Colombia.

Recibido el 5 de septiembre de 2022; aceptado el 01 de noviembre de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.403>

## Resumen

El hemangioendotelioma epiteloide (HEE) es un tumor maligno posiblemente de origen vascular. Su localización usual es los tejidos blandos, mediastino, sistema nervioso central, pleura, pulmones, hígado y hueso. Sin embargo, es extremadamente rara su aparición en el corazón. Se presenta el caso de un paciente masculino de 67 años de edad, quien consulta por disnea progresiva, edema de miembros inferiores y hepatomegalia congestiva dolorosa. Se diagnóstica mediante biopsia HEE cardíaco primario. Posteriormente, se documenta recidiva tumoral, razón por la que fue evaluado por la junta médica de tumores que decidió iniciar quimioterapia (paclitaxel más doxorubicina liposomal durante 6 ciclos). El paciente continúa en seguimiento por oncología con evidencia de enfermedad estable. El HEE cardíaco es un tumor muy raro. El tratamiento con paclitaxel más doxorubicina es un esquema de quimioterapia que puede ser considerado en el manejo del HEE cardíaco primario avanzado o recurrente después de la cirugía cardíaca.

**Palabras clave:** Hemangiosarcoma; corazón; quimioterapia adyuvante.

\* **Autor para correspondencia:** María Elena Pantoja. Residente primer año de Medicina Interna.

**Correo electrónico:** [mar.ele2508@gmail.com](mailto:mar.ele2508@gmail.com)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.403>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## Abstract

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a malignant tumor possibly of vascular origin. Its usual location is the soft tissues, mediastinum, central nervous system, pleura, lungs, liver and bone. However, its appearance in the heart is extremely rare. We present the case of a 67-year-old male patient who consulted for progressive dyspnea, edema of the lower limbs and painful congestive hepatomegaly. Primary cardiac HEE is diagnosed by biopsy. Subsequently, tumor recurrence was documented, which is why the Tumor Board, which decided to start chemotherapy (Paclitaxel plus liposomal Doxorubicin for 6 cycles), evaluated him. The patient continues to be monitored by Oncology with evidence of stable disease. Primary cardiac HEE is a very rare tumor. Paclitaxel plus doxorubicin treatment is a chemotherapy regimen that may be considered in the management of advanced or recurrent primary cardiac HEE after cardiac surgery.

**Keywords:** Epithelioid hemangioendothelioma; neoplasms; adjuvant chemotherapy.

## Introducción

El hemangioendotelioma epiteloide (HEE) es un tumor maligno posiblemente de origen vascular.<sup>1,2</sup> Se ubica con frecuencia en tejidos blandos, mediastino, sistema nervioso central, pleura, pulmones, hígado y hueso.<sup>3</sup> Se ha notificado una incidencia de 0.038/100.000 individuos cada año y una prevalencia de un caso por cada 1.000.000 de personas.<sup>4,5</sup> La mayoría de los tumores primarios del corazón son benignos, de los cuales los mixomas representan el 75 %, seguido de los rhabdomiomas (5-10 %) y fibromas (4-6 %). En cuanto a los tumores malignos, el 25 % corresponde a los sarcomas.<sup>6-8</sup> A pesar de esto, es supremamente raro un HEE localizado en el corazón, siendo reportados alrededor de 22 casos en la literatura inglesa.<sup>9</sup> Del mismo modo, en las series de autopsias la frecuencia reportada es de 0.001-0.02 %.<sup>10</sup>

Esta neoplasia posee un comportamiento biológico incierto, sus características se encuentran entre un hemangioma y un angiosarcoma de alto grado.<sup>2</sup> En ese sentido, cuando el tumor es localizado, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, mientras que en la enfermedad sistémica, la quimioterapia o el tratamiento adyuvante todavía es controversial y depende de las características clínicas, biológicas, histopatológicas y ubicación del tumor.<sup>3</sup>

El propósito de este reporte de caso, es exponer un HEE cardiaco primario recurrente por dos ocasiones, posiblemente debido a la naturaleza agresiva del tumor; fue tratado con quimioterapia adyuvante, obteniéndose un buen resultado.

## Presentación de Caso

Paciente masculino de 67 años de edad, procedente del área urbana de Cali, Colombia. En el año 2006 asiste al hospital, con clínica de falla cardiaca, manifestando disnea progresiva, edema de miembros inferiores y hepatomegalia congestiva dolorosa y derrame pericárdico sin taponamiento cardiaco. En los antecedentes patológicos se destaca: trombosis de vena cava superior y tuberculosis tratada 20 años atrás. En los antecedentes familiares: la madre falleció por cáncer de mama y el padre por cáncer de colon. Al examen físico se constataron ruidos cardiacos rítmicos taquicárdicos sin adecuada transmisión de pulso. Los exámenes de laboratorio: creatinina 1.2 mg/dl, hemograma (leucocitos: 3.99 cel/cm<sup>3</sup>, neutrófilos: 300 cel/cm<sup>3</sup>, plaquetas 294.000 cel/cm<sup>3</sup>, anisocitosis +, policromía +, microcitosis +, macrocitosis +) y función hepática normal (ALT: 30, AST 25). Los marcadores tumorales ACE y CA125 sin alteraciones. El ecocardiograma informó tumor intracardiaco de aurícula derecha por el cual cirugía cardiovascular procede a resección

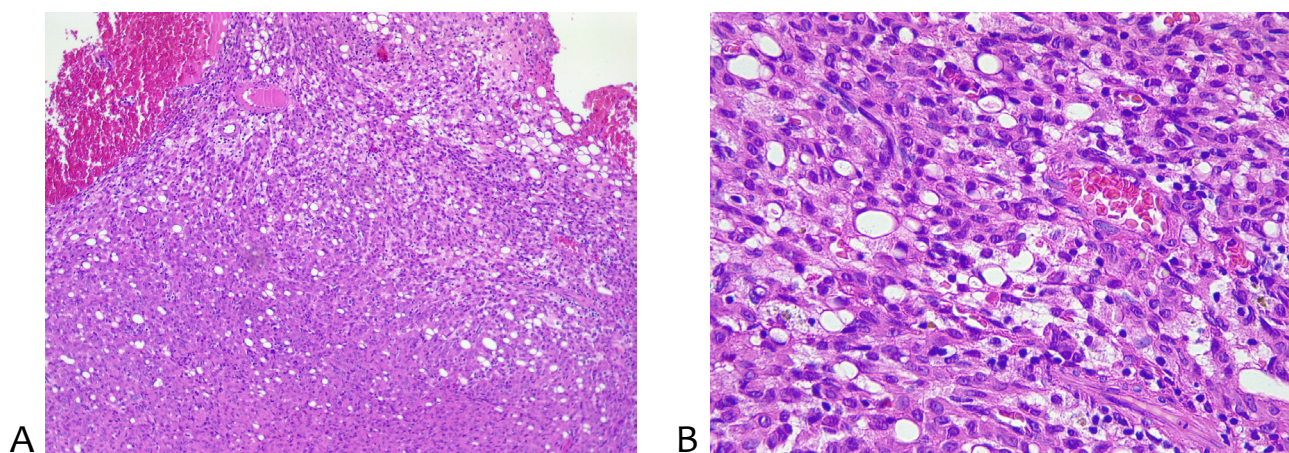


de masa tumoral completa. En el reporte de biopsia se informa hemangioendotelioma epiteloide, siendo positivo para los marcadores de inmunohistoquímica.

Para el año 2009 presentó sintomatología similar a la inicial, documentándose recidiva tumoral confirmada por estudio histopatológico e inmunohistoquímica de pieza quirúrgica (CD31 [+], CD34 [+] y panqueratina [-]) (Ver Figuras 1 y 2). En el año 2010, después de determinarse segunda recidiva tumoral se tomó resonancia magnética de tórax y abdomen para identificar

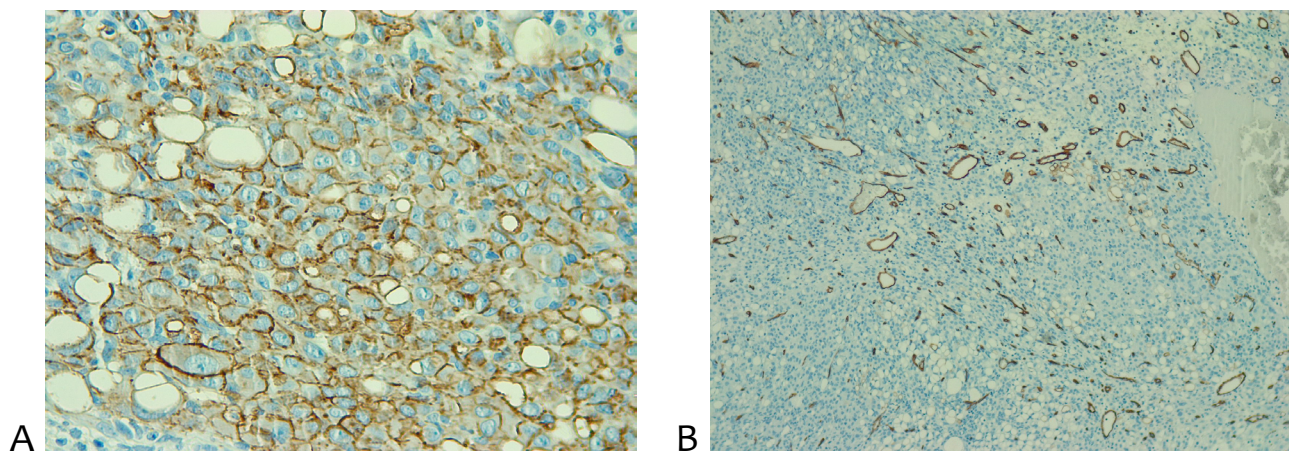
metástasis, sin encontrar siembras metastásicas locales o distantes. Se presentó en junta médica de tumores debido al contexto clínico, la dificultad técnica de reintervención quirúrgica y el comportamiento agresivo del tumor; se consideró que el paciente no era candidato para procedimiento quirúrgico y se inició quimioterapia con paclitaxel más doxorubicina liposomal por 6 ciclos. En el transcurso del tratamiento el paciente solo experimentó como efectos adversos ulceración de la mucosa oral y dolor en el sitio de la venoclisis.

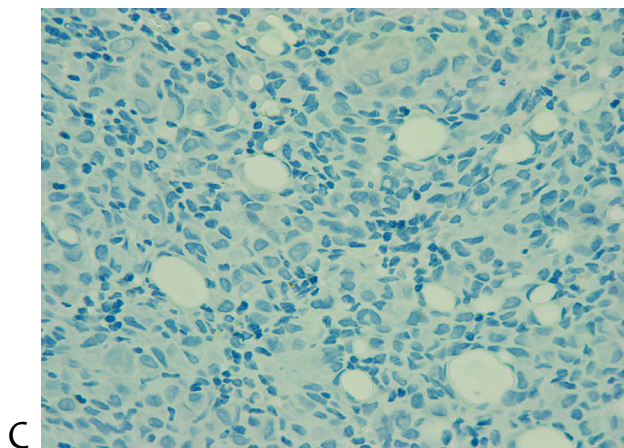
**Figura 1.** Descripción de los hallazgos histopatológicos del HEE de origen cardiaco.



**Nota:** (A) Amplificación 10X (tinción H&E). Arriba a la izquierda, Se observa microlúmenes de vasos sanguíneos. (B) Aumento de 40X (tinción H&E). Se observan células tumorales, núcleo redondo central, citoplasma rosado y microlúmenes y tumor vascular con gran proliferación capilar y en el centro un vaso sanguíneo.

**Figura 2.** Descripción de la inmunohistoquímica del HEE cardiaco recurrente.





**Nota:** Aumento de 40X (A). Tinción inmunohistoquímica CD31 positiva, confirma tumor de origen vascular, se observan halos marrones. (B) Tinción del marcador CD34 que tiñe los vasos sanguíneos, marcando significativamente los microlúmenes. (C) Panqueratina negativa (por lo general esta tinción es positiva en tumores epiteliales, puede ser positiva en un 40% de los HEE pero no descarta).

\*\*en el hemangioendotelioma vascular epiteloide, células con abundante citoplasma pueden parecerse a las células epiteliales, pero que no necesitan teñirse para marcadores vasculares

Al finalizar los 6 ciclos de quimioterapia se realiza ecocardiograma de control, que evidencia reducción de masa tumoral de un 72 % y una FEVI del 60 %. Hasta la fecha, el paciente continúa en seguimiento por oncología, con evidencia de enfermedad estable. El paciente manifiesta sentirse agradecido con el personal de salud por la atención brindada.

## Discusión

La mayoría de los tumores primarios del corazón son benignos, de los cuales los mixomas representan el 75 %, seguido de los rabdomiomas (5-10 %) y fibromas (4-6 %). Por otro lado, de los tumores malignos, el 25 % corresponde a los sarcomas.<sup>6-8</sup> Los HEE son extremadamente raros en el corazón, en las series de autopsias se ha estimado una incidencia de 0.001-0.02 %.<sup>10</sup> De acuerdo a Huang et al.<sup>9</sup> al menos 22 casos han sido reportados en la literatura inglesa. En la literatura reciente, se informa el caso de HEE en aurícula derecha asociado a un pseudoaneurisma,<sup>11</sup> un HEE auricular derecho que invade la vena cava,<sup>9</sup> y un HEE en atrio derecho con múltiples metástasis pulmonares.<sup>12</sup>

El HEE es un tumor de génesis vascular con un comportamiento biológico incierto,<sup>1</sup> siendo caracterizado en algunos casos como un hemangioma o en otros como sarcoma de bajo grado.<sup>13,14</sup> Los principales diagnósticos diferenciales del HEE son el angiosarcoma, el sarcoma epiteloide y el HEE similar al sarcoma.<sup>13</sup>

En el caso que el HEE se presente como un tumor maligno de bajo grado, se ha visto que las metástasis distantes son cercanas al 30 %.<sup>15</sup> Con relación a esto, se han identificado algunas mutaciones en genes que tienen la capacidad de predecir su comportamiento biológico agresivo y supervivencia; en esos términos, la fusión WWTR1-CAMTA1 (90 %) y YAP1-TFE3 (10 %) han sido capaces de definir dos subgrupos moleculares.<sup>2,16</sup> La variante de fusión WWTR1-MAML2 ha sido asociada con mayor compromiso cardiaco, presuntamente por la activación de la vía transcripcional y señalización de TAZ que es altamente expresado en la células endoteliales.<sup>17</sup> En este escenario, el tratamiento debe ser consistente con el potencial agresivo del tumor.



Desde el punto de vista histopatológico, se observa una composición de células epitelioideas, organizado en columnas, cordones o nidos sólidos mostrando citoplasma eosinofílico con vacuolas citoplasmáticas y un estroma mixohialino, asociado con un foco hemorrágico. Es inusual que este tumor se distribuya en un patrón de crecimiento cribiforme ya que puede confundirse con un carcinoma invasivo.<sup>18</sup> El HEE asociado con la fusión YAP1-TFE3, está compuesto por células neoplásicas epitelioideas con citoplasma eosinofílico brillante, organizado con un patrón de crecimiento sólido pero con características vasoformativas que generalmente no se ven en WWTR1-CAMTA1.<sup>19</sup> Aproximadamente el 10 % de los casos expresa una marcada atipia nuclear con nucléolos prominentes, patrón de crecimiento sólido focal, focos de necrosis y mayor actividad mitótica (>2 mitosis/10 campos de alto poder), siendo estas características asociadas con un comportamiento agresivo del tumor.<sup>18</sup> La inmunohistoquímica permite una demarcación del histotipo tumoral, ya que el HEE es intensamente inmunorreactivo para los marcadores CD31, CD34, Factor VIII y negativo para las citoqueratinas, S100, SOX10, desmina, EMA y SMA.<sup>1,20</sup> En el presente caso, el tumor exhibió marcador positivo para CD31 y CD34.

Por lo general son asintomáticos,<sup>21</sup> aunque en las series de caso más estrictas revelan manifestaciones clínicas de acuerdo a la ubicación y tamaño del tumor.<sup>3,22,23</sup> Es frecuente encontrar dolor, síntomas constitucionales, fatiga, malestar y sensación de masa.<sup>3,10,24</sup> A nivel cardiaco, la invasión y afectación local puede ocasionar deterioro en la contractilidad cardíaca, insuficiencia valvular que puede conllevar a falla cardíaca, tromboembolia pulmonar, alteraciones del sistema de conducción y derrame pericárdico con o sin taponamiento cardiaco.<sup>25,26</sup> En el caso presentado, el paciente asiste al hospital por disnea progresiva, edema de miembros inferiores, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia. A nivel torácico, aparece

asociado a HEE de hígado o hueso,<sup>27</sup> en el HEE pulmonar, el compromiso pleural o derrame es asociado a pobre pronóstico.<sup>2,28,29</sup> En este caso, el paciente presentó derrame pericárdico en dos ocasiones pero sin taponamiento cardiaco, lo que revela la naturaleza agresiva del HEE.

Entre los diagnósticos diferenciales, posterior a descartar los mixomas y sarcomas como sospecha diagnóstica inicial, deben contemplarse otras posibilidades como los fibroelastomas papilares, linfomas, lipomas, paragangliomas, plasmocitomas extramedulares, sarcomas y los hemangiomas.<sup>8</sup> El abordaje inicial se realiza mediante la ecocardiografía, ya que es simple, no invasiva, costo-efectiva y ampliamente disponible, con la capacidad de delimitar la morfología, movilidad y localización del tumor.<sup>10</sup> Otros estudios complementarios como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RMN) resultan fundamentales para esclarecer cualquier tipo de lesión;<sup>23</sup> sin embargo, el diagnóstico definitivo se logra mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímica.<sup>1</sup> En el caso presentado, el ecocardiograma ha sido el estudio de elección para definir la lesión y la MRI para establecer posibles metástasis del tumor. En cuanto a la inmunohistoquímica, fue positivo para CD31 y CD34 y panqueratina negativo (Ver Figura 2).

La piedra angular del tratamiento es la resección quirúrgica a nivel del corazón y la vena cava; cuando se realiza de forma oportuna tiene un excelente desenlace.<sup>30-34</sup> Por otro lado, la efectividad de las terapias adyuvantes posoperatorias de rutina sigue siendo muy controversial, por lo cual estas representan un desafío en la práctica clínica actual. Aunque se ha visto que la terapia adyuvante agresiva mejora la supervivencia a largo plazo después del tratamiento quirúrgico de los sarcomas de la arteria pulmonar y el corazón.<sup>35,36</sup> De acuerdo a Deyrup et al.<sup>15</sup> el HEE de alto riesgo (> 3 figuras mitóticas x 50 campos de alto poder y tamaño > 3 cm) tiene una supervivencia específica de

la enfermedad a 5 años del 59 % frente al 100 % para los HEE de bajo riesgo. Mentzel et al.<sup>37</sup> sostienen que existe recurrencia en el 13 %, con metástasis a pulmón y ganglios linfáticos (20-30 %) y una mortalidad del 13 %.

La quimioterapia ha sido usada en tumores avanzados y localizados en tejidos profundos.<sup>38,39</sup> Zhang et al.<sup>40</sup> han usado el esquema apatinib asociado a doxorubicina/ciclofosfamida en un HEE pulmonar con buen resultado y una supervivencia a los 24 meses. Según Din et al.<sup>41</sup> de 7 casos 3 recibieron quimioterapia en HEE hepático; uno de ellos recibió carboplatino (3 ciclos) sin respuesta completa desarrollando metástasis pulmonar y muerte a los 5 años, otro paciente sin respuesta completa a la quimioterapia falleció a los 6 meses y el último paciente recibió pazopanib con una respuesta parcial, con un promedio de supervivencia de 2 años. Ye et al.<sup>42</sup> trataron 3 casos de HEE pulmonar con cisplatino más paclitaxel más endostar, con enfermedad estable hasta los 6 meses. Desafortunadamente, el reciente Consenso Europeo de HEE no incluyó tumores localizados en el corazón, por lo cual, aún se desconoce un esquema estándar de quimioterapia adyuvante en estadios avanzados o recurrentes en el HEE cardíaco.

Por otro lado, la Guía Europea recomienda a nivel general, los fármacos que tienen como diana la vía canónica mTOR;<sup>18</sup> puesto que han demostrado cierta tasa de respuesta. Esta vía es trascendental, dado que está involucrada en la proliferación, diferenciación celular, reprogramación metabólica, autofagia, evasión inmune, apoptosis y supervivencia celular.<sup>43,44</sup> En ese sentido, Stacchiotti et al.<sup>27</sup> han demostrado en su trabajo que el sirolimus es activo contra el HEE progresivo y ocasiona una enfermedad estable en ausencia o presencia de efusión serosa. Sus resultados revelan que alrededor de 28 (75.7 %) de los 38 pacientes sometidos en el estudio, tuvieron como desenlace una enfermedad estable, 4 pacientes (10.8 %) con respuesta parcial y progresión de la enfermedad

en 5 pacientes (13.5 %). Del mismo modo, Witte et al.<sup>45</sup> sugieren algunas pautas en el tratamiento del HEE. En primer lugar, que debido a que el tumor posee un comportamiento natural impredecible, no sería factible iniciar la terapia sistémica hasta que sea absolutamente necesario (en caso de progresión significativa, enfermedad sintomática o caída del estado funcional). En segundo lugar, si la neoplasia afecta el hígado con lesiones multifocales, se debe considerar el trasplante hepático. En tercer lugar, en cuanto a los esquemas de quimioterapia en HEE sistémico, avanzado o recurrente, como primera línea elegir un esquema basado en doxorubicina o considerar el uso de taxanos como se usa a menudo en la terapia del angiosarcoma, aunque no se haya evaluado específicamente su uso en pacientes con diagnóstico de HEE. También sugiere considerar, la ciclofosfamida más prednisona ya que posiblemente podría ser efectiva. Las opciones adicionales que también son útiles incluyen pazopanib y el sirolimus.<sup>45</sup>

Por su parte, los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) han sido propuestos en pacientes con HEE. El VEGF ha demostrado ser un mitógeno específico *in vitro* y un factor angiogénico *in vivo*. Los agentes anti-VEGF como bevacizumab, pazopanib, lenalidomida y sorafenib han sido probados en HEE hepático y pulmonar con algún efecto terapéutico.<sup>46-51</sup> Recientemente se ha ensayado olaratumab más doxorubicina en HEE hepático metastásico logrando una enfermedad estable.<sup>52</sup> Finalmente, Fukuhara et al.<sup>53</sup> reportan un HEE hepático agresivo que ha sido tratado con trasplante hepático de forma exitosa.

La radioterapia se ha considerado en lesiones que comprometen el hueso.<sup>3</sup> La utilidad de la radioterapia es difícil de evaluar principalmente debido a que es un tumor extremadamente raro y a la falta de datos prospectivos, aunque se ha informado la resolución completa de HEE irreseccable.<sup>54</sup>

Una reciente revisión sistemática afirma que la supervivencia a los 10 años es buena con HEE cardíaco primario y con un alto riesgo de recurrencia, que puede encontrarse desde 21 % hasta el 58 %.<sup>55</sup> En el caso presentado, se considera quimioterapia posterior a recurrencia tumoral en dos ocasiones, con el esquema paclitaxel y doxorrubicina con 6 ciclos, con una reducción de la masa tumoral del 72 % con buen resultado y supervivencia acumulada de 10 años. En cuanto a la recidiva local y recurrencia tumoral de la neoplasia, se ha propuesto que es probablemente a su gran capacidad de crecimiento tisular, con múltiples atipias celulares y su alto nivel de actividad mitótica<sup>30</sup> y la alta carga mutacional de los genes implicados.<sup>2</sup>

Con respecto al seguimiento, el Consenso Europeo de HEE plantea que no hay datos que indiquen cuál es la duración y la frecuencia del seguimiento en los pacientes con HEE tratados con resección quirúrgica completa. Sin embargo, sugieren una resonancia magnética completa del sitio del tumor primario y una tomografía axial computarizada de cuerpo completo cada 6 meses durante los primeros 4-5 años después del diagnóstico. Si no se observa progresión de la enfermedad, se puede realizar RMN y/o TAC corporal cada año.<sup>18</sup>

Entre las limitaciones de este reporte de caso podemos encontrar que no se realizaron pruebas de citogenética, por lo cual, no se pudieron establecer fusiones WWTR1-CAMTA1, YAP1-TFE3, WWTR1-MAML2, translocaciones o aneuploidias, que hubieran sido útiles para determinar el comportamiento biológico del tumor.

## Conclusiones

El HEE cardíaco es un tumor raro de comportamiento incierto e indolente. En este caso se demostró un comportamiento biológico agresivo debido a las dos recidivas tumorales. Ante un tumor con escasa evidencia en la literatura, el tratamiento con paclitaxel más

doxorrubicina es un esquema de quimioterapia que puede ser considerado en el manejo del HEE cardíaco primario, cuando existe recidiva tumoral posterior a cirugía cardíaca. Se necesitan estudios más grandes y bien diseñados desde el punto de vista metodológico que permitan validar este tratamiento.

## Aspectos Éticos

Se cumplieron las normas de ética en investigación vigentes. De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993, este estudio se encuentra en la clasificación sin riesgo, dado que se empleó un método en el cual la información fue obtenida de fuentes secundarias (revisión de historias clínicas) y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales del individuo que participó en el estudio. El consentimiento informado reposa en poder de los autores.

## Fuente de financiación

Los autores declaran que esta investigación no ha recibido becas específicas de agencias del sector público, sector comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés en este estudio.

## Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la concepción y diseño del estudio, la adquisición, análisis e interpretación de los resultados y en la escritura y revisión crítica del manuscrito.

## Biografía de autores

María Elena Pantoja Rosero. Médica, Residente tercer año de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali, Colombia.

Wilfredo Antonio Rivera-Martínez. Médico, Especialista en Medicina Interna. Departamento de Medicina Interna, Universidad Libre. Cali. Colombia.

Rigoberto Gómez-Gutiérrez. Médico, Especialista en Hematología Clínica. Departamento de Hematología, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

María Consuelo Santamaría-Herrera. Médica, Especialista en Patología. Departamento de Patología, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia.

Miguel Ángel Mina Hinestroza. Médico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cali, Colombia.

José Darío Portillo Miño. Médico, Fundación Universitaria San Martín, Pasto. Colombia.

## Referencias

1. Requena L, Kutzner H. Hemangioendotelioma. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2013;30, 29-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2012.01.003>
2. Rosenbaum E, Jadeja B, Xu B, Zhang L, Agaram NP, Travis W, Singer S, Tap WD, Antonescu CR. Prognostic stratification of clinical and molecular epithelioid hemangioendotelioma subsets. *Mod Pathol* [Internet]. 2020;33(4):591-602. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0368-8>
3. Wu X, Li B, Zheng C, Hong T, He X. Clinical characteristics of epithelioid hemangioendotelioma: a single-center retrospective study. *Eur J Med Res* [Internet]. 2019;28;24(1):16. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40001-019-0375-8>
4. Stacchiotti S, Frezza AM, Blay JY, et al. Ultra-rare sarcomas: a consensus paper from the Connective Tissue Oncology Society community of experts on the incidence threshold and the list of entities. *Cancer* [Internet]. 2021;127(6):2934-2942. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.33618>.
5. De Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One* [Internet]. 2021;16:e0246958. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246958>
6. Petrella F, Iacono GL, Monaco F, et al. Mediastinal aortopulmonary paraganglioma. *Am Surg* [Internet]. 2017;83:153-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/00031348170830050>
7. Messias P, Bernardo J, Antunes MJ. Primary left atrial haemangioendotelioma. *Thorac Surg* [Internet]. 2008;7:9454-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.184085>
8. Leja MJ, Shah DJ, Reardon MJ. Primary cardiac tumors. *Tex Heart Inst J* [Internet]. 2011;38(3):261-262. PMID: PMC3113129. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21720466/>
9. Huang W, Li L, Gao J, Gao JB. Epithelioid hemangioendotelioma of the right atrium invaded the superior vena cava: case report and review of literature. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021;37(1):285-290. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1007/s10554-020-01963-w>
10. Petrella F, Bonalumi G, Andreini G, Camilli ED, Spaggiari L, and Alamanni F. Primary Epithelioid Hemangioendotelioma of the Heart. *Am Surg*. 2018;84(6):199-200
11. Moidy MJ, Ibrahim OAM, Ali Khalifa EAI, Helmy SM. Right Atrial Pseudoaneurysm Complicating Epithelioid Hemangioendotelioma. *Heart Views* [Internet]. 2020;21(2):104-108. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\\_96\\_19](https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_96_19)
12. Zhou X, Li P, Gu X, Zheng F, Zhao J, Zhao L. A case report of right atrial epithelioid hemangioendotelioma with multiple pulmonary metastases. *Clin Respir J* [Internet]. 2020;14(2):173-178. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/crj.13121>
13. Ko JS, Billings SD. Diagnostically Challenging Epithelioid Vascular Tumors. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2015;8(3):331-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.path.2015.05.001>
14. Antonescu, C. Malignant vascular tumors—an



- update. *Mod Pathol* [Internet]. 2014;27 (Suppl 1), 30-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.176>
15. Deyrup AT, Tighiouart M, Montag AG, Weiss SW. Epithelioid hemangioendothelioma of soft tissue: a proposal for risk stratification based on 49 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2008;32(6):924-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31815bf8e6>
  16. Antonescu et al. Novel YAP1-TFE3 Fusion Defines a Distinct Subset of Epithelioid Hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 2013;52(8):775-784. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/gcc.22073>
  17. Suurmeijer AJH, Dickson BC, Swanson D, Sung YS, Zhang L, Antonescu CR, Suurmeijer et al. Variant WWTR1 gene fusions in epithelioid hemangioendothelioma—A genetic subset associated with cardiac involvement. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 2020;59:389-395. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/gcc.22839>
  18. Stacchiotti S, Miah AB, Frezza AM, et al. Epithelioid hemangioendothelioma, an ultra-rare cancer: a consensus paper from the community of experts. *ESMO Open* [Internet]. 2021;6(3):100170. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100170>
  19. Errani C, Zhang L, Sung YS, et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer* [Internet]. 2011;50:644-653. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/gcc.20886>
  20. Safirstein J, Aksenov S, Smith F. Cardiac Epithelioid Hemangioendothelioma with 8-Year Follow up. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2007;16(3):183-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2006.10.003>
  21. Basso C, Rizzo S, Valente M, Thiene G. Prevalence and pathology of primary cardiac tumors. *Cardiovasc Med*. 2012;15(1):18-29.
  22. Stiller B, Hetzer R, Meyer R, Dittrich S, Pees C, Meskishvili VA. Primary cardiac tumours: when is surgery necessary? *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2001;20:1002-6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(01\)00951-4](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(01)00951-4)
  23. Y. Epelboym, et al. Imaging findings in epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Imaging* [Internet]. 2019;58:59-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.06.002>
  24. Flucke U, Vogels RJ, de Saint Aubain Somerhausen N, et al. Epithelioid hemangioendothelioma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of 39 cases. *Diagn Pathol* [Internet]. 2014;9:131. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-131>
  25. S. Arafa, and M. Sanad. Primary cardiac hemangioendothelioma of the mitral valve. *Egypt Heart J* [Internet]. 2018;70:229-232. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2018.06.002>
  26. Sugimoto T, Yamamoto K, and Yoshii S. A Primary Epithelioid Hemangioendothelioma of the Right Atrium: Report of a Case and Literature Review. *Open J Thorac Surg* [Internet]. 2013;3:63-7. Disponible en: <https://doi.org/10.4236/ojts.2013.32013>
  27. Stacchiotti S, Simeone N, Lo Vullo S, et al. Activity of sirolimus in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: a case series analysis within the Italian rare cancer network. *Cancer* [Internet]. 2021;127:569-576. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.33247>
  28. Lau K, Massad M, Pollak C, et al. Clinical patterns and outcome in epithelioid hemangioendothelioma with or without pulmonary involvement: insights from an internet registry in the study of a rare cancer. *Chest*. 2011;140:1312-1318.
  29. Frezza AM, Napolitano A, Miceli R, et al. Clinical prognostic factors in advanced epithelioid haemangioendothelioma: a retrospective series within the Italian Rare Cancers Network. *ESMO Open* [Internet]. 2021;6:100083. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100083>
  30. Gaytán-Cortés FC et al. Hemangioendoteloma cardiaco primario: diagnóstico y resección quirúrgica temprana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2016;54(3):392-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im163s.pdf>

31. Angelini A, Mavrogenis AF, Gambarotti M, et al. Surgical treatment and results of 62 patients with epithelioid hemangioendothelioma of bone. *J Surg Oncol* [Internet]. 2014;109(8):791-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jso.23587>
32. Ishibashi H, Takasaki C, Akashi T, Okubo K. Successful excision of epithelioid hemangioendothelioma of the superior vena cava. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2019; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.027>
33. Allain et al. Surgical Management of an Epithelioid Hemangioendothelioma of the Superior Vena Cava Protruding into the Right Atrium. *J Card Surg* [Internet]. 2014;29:779-781. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jocs.12370>
34. Lee SS, Lee JH. Surgical treatment of asymptomatic epithelioid hemangioendothelioma originating from the superior vena cava: a case report. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99:16(e19859). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019859>
35. Abu Saleh WK, Ramlawi B, Shapira OM, Al Jabbari O, Ravi V, Benjamin R, et al. Improved outcomes with the evolution of a neoadjuvant chemotherapy approach to right heart sarcoma. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2017;104:90-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.10.054>
36. Yin K, Zhang Z, Luo R, Ji Y, Zheng D, Lin Y et al. Clinical features and surgical outcomes of pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018;155:1109-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.101>
37. Mentzel T, Beham A, Calonje E, Katenkamp D, Fletcher CD. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues: clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1997;21(4):363-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000478-199704000-00001>
38. Lazarus A, Fuhrer G, Malekiani C, et al. Primary pleural epithelioid hemangioendothelioma (EHE)—two cases and review of the literature. *Clin Respir J* [Internet]. 2011;5(1):e1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2010.00221.x>
39. Kim EA, Lele SM, Lackner RP. Primary pleural epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2011;91(1):301-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.05.070>
40. Zhang XQ, Chen H, Song S, Qin Y, Cai LM, Zhang F. Effective combined therapy for pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: A case report. *World J Clin Cases* [Internet]. 2020;26;8(10):2009-2015. Disponible en: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i10.2009>
41. Din NU, Rahim S, Asghari T, Abdul-Ghafar J, Ahmad Z. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: case series of a rare vascular tumor mimicking metastases. *Diagn Pathol* [Internet]. 2020;25;15(1):120. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13000-020-01039-2>
42. Ye B, Li W, Feng J, Shi J-X, Chen Y, Han B-H. Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with combination chemotherapy: Report of three cases and review of the literature. *Oncol Lett* [Internet]. 2013;5:1491-1496. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1217>
43. Zou, Z., Tao, T., Li, H. et al. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell Biosci* [Internet]. 2020;10(31):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00396-1>
44. Wan X, Helman LJ. The biology behind mTOR inhibition in sarcoma. *Oncologist* [Internet]. 2007;12(8):1007-1018. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-8-1007>
45. Witte S, Weidema M, Kaal S, et al. The heterogeneity of Epithelioid Hemangioendothelioma (EHE): A case series and review of the literature with emphasis on treatment options. *Semin Oncol* [Internet]. 2021;48(2):111-118. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2021.04.002>
46. Semenisty V, Naroditsky I, Keidar Z, et al. Pazopanib for metastatic pulmonary epithelioid hemangioendothelioma—a suitable treatment option: case report and review of anti-angiogenic treatment options. *BMC*

- Cancer [Internet]. 2015;15:402. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1395-6>
47. Kobayashi N, Shimamura T, Tokuhisa M, et al. Sorafenib monotherapy in a patient with unresectable hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2016;9(1):134-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000443986>
  48. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(1):257-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds237>
  49. Sangro B, Iñarrairaegui M, Fernández-Ros N. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver successfully treated with sorafenib. *Rare Tumors* [Internet]. 2012;4:106-109. Disponible en: <https://doi.org/10.4081/rt.2012.e34>
  50. Stacher E, Gruber-Mösenbacher U, Halbwedl I, et al. The VEGF-system in primary pulmonary angiosarcomas and haemangioendotheliomas: new potential therapeutic targets? *Lung Cancer* [Internet]. 2009;65:49-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.10.031>
  51. Chevreau C, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Italiano A, Cioffi A, Isambert N et al. Sorafenib in patients with progressive epithelioid hemangioendothelioma: a phase 2 study by the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Cancer* [Internet]. 2013;119: 2639-2644. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.28109>
  52. Kyriazoglou A, Koutsoukos K, Zagouri F, et al. Metastatic Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma Treated with Olaratumab: A Falling Star Rising?. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2020;16:141-146. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S220804>
  53. Fukuhara S, Tahara H, Hirata Y, Ono K, Hamaoka M, Shimizu S, Hashimoto S, Kuroda S, Ohira M, Ide K, Kobayashi T, Ohdan H. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma successfully treated with living donor liver transplantation: A case report and literature review. *Clin Case Rep* [Internet]. 2019;17;8(1):108-115. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2558>
  54. Aksoy EA, Atalar B, Beylergil V, et al. Unresectable epithelioid hemangioendothelioma of the neck region cured by radiotherapy. *J Med Cases* [Internet]. 2011;2:147-150. Disponible en: <https://doi.org/10.4021/jmc216w>
  55. Cottini M, Lappa A, Donfrancesco S. Primary cardiac hemangioendothelioma in the adult and cardiac involvement in patient with non-cardiac hemangioendothelioma. Review of literature. *Cancer Stud Ther J* [Internet]. 2017;2:1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.31038/CST.2017253>