

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3824

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Первичные ангиосаркомы сердца: современные методы диагностики и лечения

Сарачан Д. А.¹, Скребцов А. В.¹, Захарьян Е. А.¹, Собинов Д. С.²

Обзор литературы посвящен такому редкому заболеванию, как первичная ангиосаркома сердца. Для диагностики данного новообразования используются следующие методы визуализации: трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография и магнитно-резонансная терапия. Для верификации диагноза проводится биопсия с цитологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Симптоматика данного заболевания неспецифична и часто проявляется только на поздних стадиях болезни, что приводит к значительному ухудшению прогноза для жизни пациента. Лечение первичных ангиосарком требует комплексного подхода. Только в этом случае удаётся достичь увеличения продолжительности жизни пациентов. Основным методом лечения является удаление опухоли с достижением резекции R0. В химиотерапии данного новообразования хороший результат показала неоадьювантная терапия с использованием таких препаратов, как доксорубин и ифосфамид. Помимо этих препаратов используют циклофосфамид, антрациклин, винкристин и другие. На сегодняшний день перспективным является использование таргетной терапии с применением иматиниба, сорафениба, пазопаниба и бевацизумаба. Однако результаты данной терапии требуют дальнейшего анализа. Также в статье описываются другие методы терапии с применением группы бета-адреноблокаторов и лучевого облучения.

Ключевые слова: обзор литературы, опухоли сердца, эндотелиальные опухоли, ангиосаркома, первичная ангиосаркома сердца, диагностика, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАУ ВО Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Симферополь; ²ГБУЗ здравоохранения Республики Крым "Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко", Симферополь, Россия.

Сарачан Д. А. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0002-5339-1661, Скребцов А. В. — студент 6 курса, ORCID: 0000-0002-1418-3368, Захарьян Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 с курсом клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-7384-9705, Собинов Д. С. — врач-кардиохирург отделения кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-2721-1364.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): locren@yandex.ru

КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная терапия, ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 19.03.2020

Рецензия получена 03.04.2020

Принята к публикации 10.04.2020



Для цитирования: Сарачан Д. А., Скребцов А. В., Захарьян Е. А., Собинов Д. С. Первичные ангиосаркомы сердца: современные методы диагностики и лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3824. doi:10.15829/1560-4071-2020-3824

Primary cardiac angiosarcoma: modern methods of diagnosis and treatment

Sarachan D. A.¹, Skrebtsov A. V.¹, Zakharyan E. A.¹, Sobinov D. S.²

The review is dedicated to such a rare disease as primary cardiac angiosarcoma (PCA). The following imaging methods are used for its diagnosing: transthoracic and transesophageal echocardiography, computed tomography, positron emission tomography and magnetic resonance imaging. To verify the diagnosis, a biopsy with cytological and immunohistochemical analysis is performed. The symptoms of PCA is non-specific and often manifests itself only in the late stages, which leads to a significant deterioration of prognosis. Treatment of PCA requires a multifaceted approach. It mainly involves the achievement of a curative resection (R0 resection). Regarding chemotherapy, neoadjuvant therapy with doxorubicin and ifosfamide is effective. In addition to these agents, cyclophosphamide, anthracycline, vincristine and others are used. Today, the use of targeted therapy with imatinib, sorafenib, pazopanib, and bevacizumab is promising. However, it requires further analysis. The article also describes other therapy methods using a beta-blockers and radiation exposure.

Key words: literature review, cardiac tumors, endothelial tumors, angiosarcoma, primary cardiac angiosarcoma, diagnosis, treatment.

Relationships and Activities: not.

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, S.I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol; ²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia.

Sarachan D. A. ORCID: 0000-0002-5339-1661, Skrebtsov A. V. ORCID: 0000-0002-1418-3368, Zakharyan E. A.* ORCID: 0000-0002-7384-9705, Sobinov D. S. ORCID: 0000-0002-2721-1364.

Received: 19.03.2020 **Revision Received:** 03.04.2020 **Accepted:** 10.04.2020

For citation: Sarachan D. A., Skrebtsov A. V., Zakharyan E. A., Sobinov D. S. Primary cardiac angiosarcoma: modern methods of diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3824. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2020-3824

Первичные опухоли сердца являются исключительно редкой патологией даже для специализированных кардиохирургических центров [1]. Диагноз первичных опухолей сердца при вскрытии устанавливается

приблизительно в одном случае на каждые 500 смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы [2].

В 75% случаев новообразования сердца являются доброкачественными, из них 50-90% занимают мик-

сомы [3, 4]. В 25% случаев диагностируются злокачественные новообразования сердца, при этом наиболее часто встречаемыми являются саркомы, определяемые в 95-98% случаев [5]. В оставшихся 2-5% случаев опухоль представляет собой неходжкинскую лимфому [6]. Из сарком наиболее распространенным подтипом является ангиосаркома, частота встречаемости которой лежит в пределах 15-40% [6]. При этом в структуре всех первичных опухолей сердца доля ангиосарком составляет <10% [7].

Соотношение встречаемости заболевания у мужчин и женщин составляет 2:1 [2]. Данное новообразование чаще всего диагностируют у пациентов в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст — 40 лет) [8].

Наиболее распространенной локализацией опухолевого процесса являются правые отделы сердца. В 75-90% случаев вовлекается правое предсердие. При этом отмечается высокая частота инвазии опухоли в перикард [9]. Случаи вовлечения в процесс левой половины сердца составляют <5% [10].

Ангиосаркома сердца считается первичной, если не отмечается предшествующего опухолевого поражения мягких тканей, костей или подкожной жировой клетчатки [10]. С морфологической точки зрения, ангиосаркома представляет собой опухоль эндотелиальной ткани. Она состоит из сосудистых сплетений, которые образуют полости разных размеров. Также при этом наблюдаются участки некрозов и кровоизлияний [10]. Опухоль характеризуется агрессивным ростом, частыми рецидивами и метастазирует в 66-89% случаев в легкие, печень, надпочечники, кости, мозг [11]. При этом метастатическое поражение сердца встречается в 20-40 раз чаще, чем первичная локализация в тканях сердца [7].

Патогенез данного новообразования до конца не изучен. К факторам риска относятся: хронический лимфостаз, радиационное облучение и воздействие канцерогенов: винилхлорид, диоксид тория и мышьяк [8].

После появления в литературе описания случаев ангиосаркомы сердца у членов одной семьи, было высказано предположение о возможной генетической предрасположенности к данному новообразованию [12, 13]. В 2015г была обнаружена мутация гена *POT1* (protection of telomeres 1), изменения в котором обуславливают появления этого заболевания. Описаны результаты обследования членов 4 семей с наличием ангиосаркомы сердца у некоторых из них. У всех пациентов были выявлены идентичные изменения гена *POT1* [14]. Известные ранее дефекты гена *POT1* заключались в удлинении теломер и появлении хромосомной нестабильности [15]. Однако изменения гена *POT1* не являются строго специфичными. Так, мутации зародышевой линии в гене *POT1* были обнаружены в опухолях меланомы, глиомы, а также при хроническом лимфолейкозе. Авторы рекомендуют

рассматривать исследование гена *POT1* как метод рутинной диагностики данных заболеваний [16].

В литературе описывается корреляция между синдромом Ли-Фраумени (Sarcoma Family Syndrome) и возникновением мягкотканых и остеогенных сарком [17]. Синдром Ли-Фраумени — редкое наследственное генетически обусловленное заболевание, которое обусловлено мутацией гена *TP53* с аутомно-доминантным типом наследования. Тем не менее, в литературе не нашлось упоминаний о том, что синдром Ли-Фраумени коррелирует с возникновением ангиосарком сердца. Согласно исследованиям Ognjanovic S, et al. (2011r), взаимосвязи между носителями мутации гена и появлением ангиосарком нет [18].

Особенностью ангиосаркомы сердца является отсутствие специфической симптоматики, в результате чего диагноз часто устанавливается на поздних стадиях. Наиболее распространенным клиническим проявлением является одышка при физической нагрузке [19]. Также симптомами заболевания являются потеря веса, аритмия, отеки нижних конечностей, боль в груди, кашель, пароксизмальная ночная одышка и кровохарканье [20]. По данным литературы, в 86% случаев ангиосаркома сердца дебютирует перикардialным выпотом или правожелудочковой сердечной недостаточностью из-за обструкции полых вен или путей притока крови к сердцу. При локализации новообразования в правых отделах сердца гемодинамические нарушения не выражены, что приводит к более позднему обнаружению и как следствие высоким рискам метастазирования [20]. И напротив, при левосторонних опухолях клинические признаки сердечной недостаточности появляются раньше, что способствует распознаванию опухоли на начальных стадиях. Тем не менее, по данным зарубежных авторов, выраженные клинические проявления сердечной недостаточности при первичной ангиосаркоме в подавляющем большинстве случаев свидетельствуют о далеко зашедшей стадии заболевания и высоком риске метастазов [5]. Одним из наиболее опасных осложнений ангиосаркомы сердца является некроз стенки миокарда с дальнейшим разрывом сердца [21].

Диагностика

В реальной клинической практике постановка диагноза первичной ангиосаркомы сердца на раннем этапе заболевания является редким явлением. Неспецифическая симптоматика и низкая частота встречаемости заболевания обуславливают то, что данное заболевание не включают в первичную дифференциальную диагностику. Однако, в связи с усовершенствованием методов современной визуализации, выявляемость сердечных новообразований увеличилась [22].

Для верификации диагноза проводится биопсия с цитологическими и иммуногистохимическими исследованиями. Гистологически, ангиосаркомы чаще всего являются высокодифференцированными веретенообразными эндотелиальными клетками с опухолевой атипией [23]. В 2016г Geller RL, et al. описали морфологическую картину при цитологическом исследовании [24]. Годом позже, в 2017г, Leduc C, et al. описали специфические сосудистые маркеры эндотелиальных ангиосарком: ERG (avian v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog), FLI-1 (Friendly leukemia virus integration-1), CD31, CD34 [25].

Цитологическое исследование перикардиальной жидкости при ангиосаркомах сердца является ненадежным методом диагностики и в данном случае не имеет практической значимости. Обнаружение опухолевых клеток является крайне редким даже при наличии признаков прорастания в перикард [26].

Эхокардиография (ЭхоКГ) является широко используемым методом диагностики новообразований сердца. Используют как трансторакальную, так и чреспищеводную ЭхоКГ. Как правило, диагностику начинают с трансторакальной эхокардиографии как более доступного метода при наличии 75-процентной чувствительности в диагностике сердечных ангиосарком [27].

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ), в свою очередь, предоставляет более высокое разрешение изображения и лучшую визуализацию, что дает возможность получить более детальную информацию о состоянии клапанов сердца, локализации опухоли и распространении внутрисердечной инфильтрации, особенно, при расположении новообразования в задних отделах сердца [28]. ЧПЭхоКГ относится к полунвазивным методам и обладает 97% чувствительностью в диагностике кардиальных заболеваний [27, 28].

Типичными ЭхоКГ-признаками сердечных сарком являются преимущественно неподвижное образование с широким основанием на поверхности эндокарда; обширная инфильтрация миокарда, иногда с трансмуральным переходом на перикард. Опухоль обладает однородной экзогенностью с гладкими внутрисердечными границами [28].

В дополнение к ЭхоКГ должны использоваться другие методы визуализации. Одним из них является компьютерная томография (КТ), которая даёт лучшую визуализацию связанной с опухолью кальцификации и используется для получения более полного представления об анатомии опухоли и наличии метастазов [29]. В последние годы современная КТ стала конкурировать с такими методами как ЭхоКГ и магнитно-резонансная терапия (МРТ). Однако КТ остается лишь альтернативой для тех пациентов, у которых по различным причинам нет возможности провести МРТ сердца.

Биопсия является самым информативным методом для верификации у больных с сердечными новообразованиями, но инвазивный характер данного исследования не делает его наиболее предпочтительным [23]. Именно МРТ сердца, являясь неинвазивным методом, дает наиболее достоверную и информативную оценку состояния мягких тканей и, следовательно, обеспечивает исчерпывающей информацией о наличии и точном расположении опухоли, а также степени миокардиальной инфильтрации. Уже известны и описаны специфические МРТ-признаки ангиосарком сердца: на МРТ-изображении данная опухоль обычно визуализируется как большое гетерогенное образование, для которого характерны следующие признаки: области в виде “цветной капусты” (“cauliflower”) — участки гипо-, изо-, гиперинтенсивности, которые отражают наличие опухолевой ткани и ее склонность к изменениям геморрагического и некротического характера, а также признак “солнечных лучей” (“sunray”) — наличие перикардиальной инфильтрации и др. [29, 30].

Распространенным методом исследования сердечных новообразований является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ). Этот гибридный метод позволяет изучить морфологию и метаболизм опухолей и может помочь в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными процессами. Кроме того, он подходит для обнаружения отдаленных метастазов и может использоваться как диагностический метод у пациентов, уже прошедших лечение. Rahbar K, et. al. (2012r) установили, что ПЭТ-КТ имеет 100-процентную чувствительность и 86-процентную специфичность (точность — 96%) для диагностики злокачественных новообразований [31].

Лечение

На сегодняшний день главными методами лечения ангиосаркомы сердца являются хирургические вмешательства. Основным хирургическим методом является резекция опухоли.

При этом средняя выживаемость и медиана выживаемости после резекции при ангиосаркоме сердца ниже, чем при других гистологических типах сарком [32].

Выделяют 3 степени радикальности операции: R0 — нет данных о наличии резидуальной опухоли, R1 — имеются микроскопические данные о наличии резидуальной опухоли, R2 — имеются и макро- и микроскопические данные о наличии резидуальной опухоли. Целью оперативного вмешательства при первичных саркомах сердца является резекция опухоли R0. В исследовании 2014г, Isambert N, et al. выявили более высокую выживаемость при резекции R0 (38,8 мес.) по сравнению с резекциями R1, R2 (18,2 мес.) [33].

Полная резекция опухоли имеет определяющее значение в эффективности лечения и прогнозе выживаемости, но является труднодостижимой задачей, учитывая техническую сложность оперативных вмешательств. Вместе с тем, необходимо учитывать, что количество тканей, которые можно удалить без нарушения функции органа, ограничено. Именно поэтому, несмотря на преимущества метода, хирургическое лечение даёт высокую частоту рецидивов [19].

Выживаемость также зависит от стороны поражения: при опухолевом поражении правых отделов сердца показатели выживаемости ниже, чем при поражении левых. Это связано с тем, что правосторонние саркомы сердца имеют более быстрое экзодиффузное распространение и характеризуются более ранним и активным метастазированием [34].

В некоторых случаях, при невозможности полноценной резекции опухоли *in vivo* в связи со сложной структурой и анатомической недоступностью опухоли, есть смысл прибегнуть к такому методу лечения, как аутотрансплантация сердца с резекцией опухоли *ex vivo* [34].

Трансплантация донорского сердца может быть использована как альтернативный вариант лечения в единичных случаях, и не может быть рутинным вариантом терапии из-за нехватки донорских органов и низких показателей выживаемости (медиана выживания после трансплантации сердца — ~9 мес.) [35].

Хирургический метод лечения предполагает возможное наличие различных осложнений, таких как: острое почечное повреждение (25,0%), синдром низкого сердечного выброса (29%), различные нарушения проводимости сердца (20,8%), кровотечения (16,7%), сепсис (8,3%) и т.д. [32].

Вследствие низкой встречаемости ангиосарком сердца, на сегодняшний день нет стандартизированной программы химиотерапии данного новообразования. Это привело к тому, что методика лечения ангиосарком сердца заключается в использовании различных препаратов, используемых, в т.ч., для лечения внесердечных ангиосарком [35]. В связи с этим, в современных публикациях спектр применяемых цитотоксических химиопрепаратов для лечения новообразований сердца является достаточно объёмным и включает в себя циклофосфамид, антрацилин, доксорубин, винкристин и таксаны (паклитаксел и доцетаксел) [36].

На сегодняшний день в медицинских журналах имеется достаточное количество работ, посвящённых результатам химиотерапии сердечных ангиосарком [26, 37-39]. При этом одной из наиболее распространённых комбинаций цитотоксических препаратов является совместное применение доксорубина и ифосфамида. В докладе Truong PT, et al. (2009г) адъювантная терапия доксорубином и ифосфами-

дом продлевала жизнь пациента более чем на 96 мес. Maurel J, et al. (2009г) в своём исследовании доложили о средней выживаемости в 25 нед. при использовании данных цитостатических препаратов [37, 38].

Вместе с этим, в литературе всё чаще встречаются результаты, подтверждающие более обоснованное назначение неоадъювантной терапии в сочетании с хирургическим лечением, которое увеличивает шансы резекции R0 и подтверждается более высокими показателями выживаемости. Например, в работе Ramlawi B, et al. (2016г), при терапии данного онкологического заболевания применялась неоадъювантная терапия, заключающаяся в комбинации доксорубина и ифосфамида в сочетании с хирургическими методами лечения. При таком подходе однолетняя выживаемость среди пациентов с ангиосаркомой сердца составляла 65% [19].

Abu Saleh WK, et al. (2017г) также сообщили об улучшенных результатах при неоадъювантной терапии ангиосаркомы правых отделов сердца. Химиотерапия состояла из комбинации доксорубина и ифосфамида. Средняя выживаемость была увеличена с 9,5 до 20 мес. [39].

Клиническое исследование терапии, основанной на антрациклине, продемонстрировало выживаемость до прогрессирования заболевания 4,8 мес. и общую выживаемость 9,9 мес., которые существенно не отличаются от результатов лечения других мягкотканых сарком [33, 40].

В последнее время появляется большое количество сообщений о таргетной терапии ангиосарком. К препаратам этой линии относятся иматиниб, сорафениб, пзопаниб и бевацизумаб. Главными мишенями данных препаратов являются сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF-A) и тирозинкиназа [41].

Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG1, которое блокирует активность фактора роста эндотелия сосудов-A. Во время второй фазы исследования при монотерапии препарат показал удовлетворительную эффективность со средней выживаемостью в 26 нед. При этом все побочные эффекты терапии являлись купируемыми и не требовали отмены лечения [41].

В исследовании Ray-Coquard IL, et al. (2016г), оценивалась эффективность бевацизумаба в сочетании с паклитакселем. Установлена удовлетворительная эффективность на фоне высокой токсичности [42]. В 2014г был опубликован доклад о применении данной комбинации у неоперабельных пациентов с ангиосаркомой сердца. Результаты показали недостаточную эффективность бевацизумаба как препарата монотерапии, и одновременно его удовлетворительные результаты при комбинации с другими методами лечения [43]. При дополнении бевацизумаба к эписурубину и ифосфамиду у пациентов с ангиосаркомой,

осложненной метастазами, терапия показала положительные результаты с уменьшением объёма опухоли, но при этом были отмечены явления иммуносупрессии костного мозга, что привело к вынужденной отмене терапии. При назначении бевацизумаба в качестве препарата монотерапии онкологический процесс возобновил прогрессирование, что вскоре привело к летальному исходу [44].

В литературе имеются данные об использовании неселективного β -адреноблокатора пропранолола. Было доказано, что ингибирование передачи сигналов бета-адренергического рецептора (β -AR) снижает жизнеспособность опухолевых клеток ангиосаркомы, препятствует росту опухоли на мышинной модели и снижает скорость пролиферации в доклинических и клинических условиях [45]. Основными мишенями для терапии являлись белки бета-адренергических рецепторов (β -AR1, β -AR2, β -AR3), которые экспрессируются при ангиосаркоме [46]. В докладе о лечении пропранололом как единственным препаратом при метастазах ангиосаркомы сердца отмечен результат, свидетельствующий о регрессии метастатических очагов в печени. При этом метастатические узлы в легких были устойчивы к данной терапии [47]. За последнее время было опубликовано большое количество работ, освещающих комбинацию пропранолола и различных химиотерапевтических препаратов. При этом в существенной части публикаций авторы утверждали, что комбинация препаратов давала положительную клиническую картину у пациентов с ангиосаркомой [45, 48]. Исследования показывают дозозависимую активность пропранолола на клетки ангиосаркомы [45].

Однако, из-за невысокой встречаемости данного заболевания, говорить об однозначных результатах терапии не представляется возможным [37].

Лучевая терапия является эффективным методом лечения ангиосарком сердца, но при этом её эффективность достигается при высокой лучевой нагрузке, что сопряжено с тяжёлыми побочными эффектами.

Имеются данные, свидетельствующие о хороших результатах воздействия лучевой терапии на внекардиальные ангиосаркомы, особенно в комбинации с таргетной терапией [44, 49].

Использование лучевой терапии при ангиосаркоме сердца является труднодостижимым из-за сокращения сердца и связанного с ними движения опухоли. Применение лучевой терапии приводит к поврежде-

нию окружающих тканей из-за невозможности направить воздействие аппарата непосредственно на онкологические клетки. В литературе имеются данные об использовании лучевой терапии для лечения неоперабельных ангиосарком, однако в освещенном клиническом случае лучевую терапию пришлось отменить из-за плохой переносимости [50].

Ведется разработка методов компьютерного моделирования лучевой терапии, с помощью которой появится возможность целенаправленно сфокусировать луч на неопластической ткани [36].

Заключение

На сегодняшний день имеется очевидная скудность клинического опыта диагностики и лечения данного заболевания для выбора действенной тактики лечения.

Несмотря на то, что имеющиеся способы терапии показывают результаты по увеличению продолжительности жизни пациентов, они носят паллиативный характер, поскольку постановка диагноза происходит уже на поздних стадиях заболевания. Причиной тому служат редкость данной нозологии, отсутствие специфической симптоматики, агрессивный рост, высокая частота рецидивов и метастазирования. В данной ситуации целесообразно включение первичных ангиосарком сердца в список нозологий первичной дифференциальной диагностики заболеваний сердца с желательным проведением иммуногистохимического исследования на маркеры ERG и FLI-1 как наиболее специфичные. Также рекомендуется проводить исследование на дефект гена *POT 1*, связанного не только с ангиосаркомами сердца, но и другими новообразованиями, такими как меланомы и глиомы. Это должно привести к ранней диагностике и началу лечения, которое должно являться комбинированным и включать в себя хирургические методы лечения в совокупности с неoadъювантной химиотерапией.

Вместе с тем, является исключительно актуальным дальнейшее изучение природы данного заболевания, продолжение активного поиска новых методов и вариантов комбинаций терапии с дальнейшим анализом их эффективности.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Basso C, Rizzo S, Valente M, et al. Cardiac masses and tumours. *Heart*. 2016;102(15):1230-45. doi:10.1136/heartjnl-2014-306364.
- Linfeng Q, Xingjie X, Henry D, et al. Cardiac angiosarcoma: A case report and review of current treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(49):e18193. doi:10.1097/MD.00000000000018193.
- Singhal P, Luk A, Rao V, et al. Molecular basis of cardiac myxomas. *Int J Mol Sci*. 2014;15(1):1315-37. doi:10.3390/ijms15011315.
- Ali MU, Finkel J. Atrial Myxoma. *N Eng J Med*. 2018;379(16):e26. doi:10.1056/nejmicm1802693.
- Siontis BL, Zhao L, Leja M, et al. Primary Cardiac Sarcoma: A Rare, Aggressive Malignancy with a High Propensity for Brain Metastases. *Sarcoma*. 2019;2019:1960593. doi:10.1155/2019/1960593.
- Lestuzzi C. Primary tumors of the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(6):593-8. doi:10.1097/hco.0000000000000335.
- Kim CH, Dancer JY, Coffey D, et al. Clinicopathologic study of 24 patients with primary cardiac sarcomas: a 10-year single institution experience. *Hum Pathol*. 2008;39(6):933-8. doi:10.1016/j.humpath.2007.12.018.
- Hamidi M, Moody JS, Weigel TL, et al. Primary cardiac sarcoma. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(1):176-81. doi:10.1016/j.athoracsurg.2010.03.065.
- Pigott C, Welker M, Khosla P, et al. Improved outcome with multimodality in primary cardiac angiosarcoma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(2):112-5. doi:10.1038/npcnc1023.
- Patel SD, Peterson A, Bartczak A, et al. Primary cardiac angiosarcoma — a review. *Med Sci Monit*. 2014;20:103-9. doi:10.12659/MSM.889875.
- Lin CT, Ducis K, Tucker S, Tranmer B, et al. Metastatic Cardiac Angiosarcoma to the Lung, Spine, and Brain: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurgery*. 2017;107:1049.e9-1049.e12. doi:10.1016/j.wneu.2017.08.023.
- Ploner F, Rigler B. Familial Cardiac Angiosarcoma. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(4):1576. doi:10.1016/j.athoracsurg.2006.03.006.
- Casha AR, Davidson LA, Roberts P, et al. Familial angiosarcoma of the heart. *J of Thorac and Cardiovasc Surg*. 2002;124(2):392-4. doi:10.1067/jtc.2002.122314.
- Calvete O, Martinez P, Garcia-Pavia P, et al. A mutation in the *POT1* gene is responsible for cardiac angiosarcoma in TP53-negative Li-Fraumeni-like families. *Nat Commun*. 2015;6:8383. doi:10.1038/ncomms9383.
- Bunch JT, Bae NS, Leonardi J, et al. Distinct requirements for Pot1 in limiting telomere length and maintaining chromosome stability. *Mol Cell Biol*. 2005;25(13):5567-78. doi:10.1128/MCB.25.13.5567-5578.2005.
- Robles-Espinoza CD, Harland M, Ramsay AJ, et al. POT1 loss-of-function variants predispose to familial melanoma. *Nat Genet*. 2014;46(5):478-81. doi:10.1038/ng.2947.
- Vogel WH. Li-Fraumeni Syndrome. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(7):742-46. doi:10.6004/jadpro.2017.8.77.
- Ognjanovic S, Olivier M, Bergemann T, et al. Sarcomas in TP53 germline mutation carriers. *Cancer*. 2011;118(5):1387-96. doi:10.1002/cncr.26390.
- Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, et al. Surgical treatment of primary cardiac sarcomas: review of a single-institution experience. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):698-702. doi:10.1016/j.athoracsurg.2015.07.087. Epub 2015 Oct 21.
- Randhawa JS, Budd GT, Randhawa M, et al. Primary cardiac sarcoma: 25-year Cleveland clinic experience. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):593-9. doi:10.1097/JCO.000000000000106.
- Corso RB, Kraychete N, Nardeli S, et al. Spontaneous rupture of a right atrial angiosarcoma and cardiac tamponade. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2003;81(6):611-3. doi:10.1590/s0066-782x2003001400008.
- Butany J, Yu W. Cardiac angiosarcoma: two cases and a review of the literature. *Can J Cardiol*. 2000;16(2):197-205.
- Hart J, Mandavilli S. Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(2):268-72. doi:10.1043/1543-2165-135.2.268.
- Geller RL, Hookim K, Sullivan, et al. Cytologic features of angiosarcoma: A review of 26 cases diagnosed on FNA. *Cancer Cytopathology*. 2016;124(9):659-68. doi:10.1002/cncy.21726.
- Leduc C, Jenkins SM, Sukov WR, et al. Cardiac angiosarcoma: histopathologic, immunohistochemical, and cytogenetic analysis of 10 cases. *Human Pathology*. 2017; 60:199-207. doi:10.1016/j.humpath.2016.10.014.
- Riles E, Gupta S, Wang DD, et al. Primary cardiac angiosarcoma: A diagnostic challenge in a young man with recurrent pericardial effusions. *Exp Clin Cardiol*. 2012;17(1):39-42.
- Huang J, Bouvette MJ, Zhou J, et al. A large angiosarcoma of the right atrium. *Anesth Analg*. 2009;108:1755-7. doi:10.1213/ane.0b013e3181a1c631.
- Kupsky DF, Newman DB, Kumar G, et al. Echocardiographic features of cardiac angiosarcomas: the mayo clinic experience (1976-2013). *Echocardiography*. 2016;33(2):186-92. doi:10.1111/echo.13060.
- Pazos-Lopez P, Pozo E, Siqueira ME, et al. Value of CMR for the differential diagnosis of cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):896-905. doi:10.1016/j.jcmg.2014.05.009.
- Akkaya Z, Gursoy A, Erden A. The disastrous "sun ray" sign in cardiac magnetic resonance: an indicator of angiosarcoma. *Cardiol Young*. 2014;24(5):929-31. doi:10.1017/S1047951113001455.
- Rahbar K, Seifarth H, Schafers M, et al. Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2012;53(6):856-63. doi:10.2967/jnumed.111.095364.
- Kavakbasi E, Scheld HH, Kessler T, et al. Postoperative Complications and Long-Term Results after Primary Cardiac Sarcoma Resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66(8):637-44. doi:10.1055/s-0037-1603790.
- Isambert N, Ray-Coquard I, Italiano A, et al. Primary cardiac sarcomas: A retrospective study of the French Sarcoma Group. *Eur. J. Cancer*. 2014;50(1):128-36. doi:10.1016/j.ejca.2013.09.012.
- Ramlawi B, Al-Jabbari O, Blau LN, et al. Autotransplantation for the resection of complex left heart tumors. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(3):863-8. doi:10.1016/j.athoracsurg.2014.04.125.
- Li H, Yang S, Chen H, et al. Survival after heart transplantation for non-metastatic primary cardiac sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;11(1):145. doi:10.1186/s13019-016-0540-x.
- Pandalai PK, Hornick JL, et al. Cardiac angiosarcoma management and outcomes: 20-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2707-15. doi:10.1245/s10434-012-2334-2.
- Truong PT, Jones SO, Martens B, et al. Treatment and outcomes in adult patients with primary cardiac sarcoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:3358-65. doi:10.1245/s10434-009-0734-8.
- Maurel J, López-Pousa A, de las Peñas R, et al. Efficacy of Sequential High-Dose Doxorubicin and Ifosfamide Compared With Standard-Dose Doxorubicin in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Open-Label Randomized Phase II Study of the Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1893-8. doi:10.1200/JCO.2008.19.2930.
- Abu Saleh WK, Ramlawi B, Shapira OM, et al. Improved outcomes with the evolution of a neoadjuvant chemotherapy approach to right heart sarcoma. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(1):90-6. doi:10.1016/j.athoracsurg.2016.10.054.
- Young RJ, Natukunda A, Litière S, et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials. *Eur J Cancer*. 2014;50(18):3178-86. doi:10.1016/j.ejca.2014.10.004.
- Agulnik M, Yabber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol*. 2013;24(1):257-63. doi:10.1093/annonc/mts237.
- Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, et al. Paclitaxel given once per week with or without bevacizumab in patients with advanced angiosarcoma: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2797-802. doi:10.1200/JCO.2015.60.8505.
- Nespereira-Jato MV, Peña-Panabá C, Quindós-Varela M, et al. Unresectable angiosarcoma treated with bevacizumab and paclitaxel. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):520-2. doi:10.1016/j.adengl.2014.04.008.
- Yang P, Zhu Q, Jiang F. Combination therapy for scalp angiosarcoma using bevacizumab and chemotherapy: a case report and review of literature. *Chin J Cancer Res*. 2013;25(3):358-61. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2013.06.09.
- Stiles JM, Amaya C, Rains S, et al. Targeting of beta adrenergic receptors results in therapeutic efficacy against models of hemangioendothelioma and angiosarcoma. *PLoS One*. 2013;8(3):e60021. doi:10.1371/journal.pone.0060021.
- Amaya CN, Perkins M, Belmont A, et al. Non-selective beta blockers inhibit angiosarcoma cell viability and increase progression free- and overall-survival in patients diagnosed with metastatic angiosarcoma. *Oncoscience*. 2018;5(3-4):109-19. doi:10.18632/oncoscience.413.
- Galván DC, Ayyappan AP, Bryan BA. Regression of primary cardiac angiosarcoma and metastatic nodules following propranolol as a single agent treatment. *Oncoscience*. 2018;5(9-10):264-8. doi:10.18632/oncoscience.472.
- Pasquier E, André N, Street J, et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. *EBioMedicine*. 2016;6:87-95. doi:10.1016/j.ebiom.2016.02.026.
- De Yao JT, Sun D, Powell AT, et al. Scalp angiosarcoma remission with bevacizumab and radiotherapy without surgery: A case report and review of the literature. *Sarcoma*. 2011;2011:160369. doi:10.1155/2011/160369.
- Aoka Y, Kamada T, Kawana M, et al. Primary cardiac angiosarcoma treated with carbon-ion radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2004;5:636-8. doi:10.1016/S1470-2045(04)01600-6.