

درمان جراحی همانژیواندوتلیوم اپیتلیوئید اولیه کبدی

دکتر آریانب محرابی*، دکتر آرشد کشفی*، دکتر حمیدرضا فنونی*، Peter Schemmer MD*،
Peter Sauer MD**، Jens Encke MD**، Helmut Friess MD*، Jourgen Weitz*، Jan Schmidt MD*،
Markus W. Buchler MD*، Thomas W. Kraus MD*

چکیده:

زمینه و هدف: همانژیواندوتلیوم اپیتلیوئید (EH) Epitheoid Hemangioendothelioma (EH) توموری بسیار نادر با منشاء عروقی است. این تومور می‌تواند در بافت‌های مختلفی همچون نسج نرم، ریه یا کبد ایجاد شود. همانژیواندوتلیوم اپیتلیوئید کبد (Hepatic EH) بیشتر در خانم‌ها دیده می‌شود. توانائی بدخیم شدن HEH اغلب در بیماران مختلف ناشناخته می‌ماند. این بیماری می‌تواند از یک همانژیوم خوش‌خیم تا یک همانژیواندوتلیوسارکوم متفاوت باشد. در این مقاله ما به بیان تجارب خود در مورد پنج بیمار مبتلا به HEH اولیه می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها: پنج بیمار که با تشخیص HEH ثابت شده با بررسی‌های بافت‌شناسی، به منظور دستیابی به درمان قطعی در این مرکز مورد مداوا قرار گرفتند، در پژوهش حاضر بررسی می‌شود.

یافته‌ها: هیچ یک از بیماران این مطالعه، شواهد پخش شدن خارج کبدی تومور را نشان نداده و تحت درمان جراحی قرار گرفته بودند. در سه بیمار عمل جراحی پیوند کبد انجام شد (دو مورد از جسد و یک مورد از فرد زنده خویشاوند). در یک بیمار رزکسیون نیمه راست کبد و رزکسیون نسبی دیافراگم انجام شد. یکی از بیماران درحالیکه منتظر نوبت برای پیوند کبد بود، به دلیل پیشرفت سریع تومور فوت کرد. پیگیری پس از عمل از یک سال تا ۱۳ سال متفاوت بود. از شیمی‌درمانی کمکی استفاده نشد. تا به امروز، هیچ موردی از عود موضعی تومور یا متاستاز دور دست در مجموعه پیگیری شده مشاهده نشده است.

نتیجه‌گیری: تشخیص زود هنگام و مداخله جراحی در HEH می‌تواند به صورت بالقوه نتایج درمانی قطعی به همراه داشته باشد. به نظر می‌رسد که درمان انتخابی اول برای این بیماری رزکسیون رادیکال کبد باشد. در بررسی به عمل آمده توسط نویسندگان این مقاله، پیوند کبد روشی بالقوه با اهمیت برای بیماران مبتلا به تومور غیرقابل رزکسیون می‌باشد. علیرغم مدت طولانی انتظار، عاقبت اغلب نامعلوم آن و الگوی رشد پیشرونده، پیوند کبدی از فرد زنده خویشاوند نیز اهمیت زیادی دارد. میزان کلی بقای بیماران مبتلا به HEH در مقالات از ۴۳٪ تا ۵۵٪ متفاوت است. میزان بقای بیماران مبتلا به HEH به میزان قابل توجهی بیشتر از بیماران مبتلا به سایر بدخیمی‌های کبدی است. نقش درمان کمکی در حال حاضر نامشخص است.

واژه‌های کلیدی: همانژیواندوتلیوم اپیتلیوئید کبدی، پیوند کبد، رزکسیون کبد، درمان جراحی

زمینه و هدف

همانژیواندوتلیوم اپیتلیوئیدی اولین بار توسط Ishak و همکاران در مجموعه‌ای از ۳۲ بیمار مبتلا به همانژیواندوتلیوم

همانژیواندوتلیوم اپیتلیوئیدی یک تومور نادر عروقی است که می‌تواند کبد را درگیر کند.^۱ درگیری اولیه کبد با

نویسنده پاسخگو: دکتر آریانب محرابی

تلفن: ۰۰۴۹۱۷۲۷۶۶۶۲۰۶

Email: arianeb_mehrabi@med.uni-heidelberg.de

* گروه جراحی عمومی و پیوند اعضا، دانشگاه هایدلبرگ آلمان

** گروه بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد، دانشگاه هایدلبرگ آلمان

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۰۲/۲۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۴/۰۸/۰۳

www.SID.ir

تشخیص

سونوگرافی به عنوان اولین اقدام تشخیصی، در تمامی بیماران غیرطبیعی بود. ضایعات چند کانونی با اکوژنیسیته ناهمگن در تومورهای با اندازه مختلف شناسایی شدند. درگیری خارج کبدی با ازوفاگوگاستروسکوپی، کولونوسکوپی و متعاقباً سی تی اسکن شکم یا MRI منتفی گردید. در تمامی پنج بیمار ضایعات متعدد ندولی مشاهده شد، در این بیماران HEH تبیین ندولی با افزایش برداشت ماده حاجب در اطراف ضایعه به همراه ضایعات مرکزی کم عروق قابل مشاهده بود. رترکسیون کپسول کبدی در دو بیمار و کلسیفیکاسیون پارانشیم کبدی در یک مورد قابل رؤیت بود. در یک مورد هیپرتروفی قابل توجه جبرانی در سگمان لترال چپ کبد (که فاقد درگیری توموری بود) وجود داشت. تشخیص بافتی - آسیب‌شناختی HEH با بیوپسی سوزنی در تمامی بیماران تأیید گردید.

درمان جراحی و پیگیری

یکی از بیماران در حالیکه در لیست انتظار بود، دو ماه بعد فوت نمود. در دو بیمار پیوند از جسد صورت گرفت. در یکی از بیماران پیوندی، ارسال آمبولی شیمیایی از طریق شریان [Transarterial Chemoembolization (TACE)] قبل از عمل جراحی به منظور کنترل پیشرفت تومور و استفاده مفید از مدت انتظار صورت گرفت. یکی دیگر از بیماران تحت رزکسیون نیمه راست کبد به همراه رزکسیون نسبی دیافراگم قرار گرفت. تمامی بیماران به صورت مرتب در درمانگاه‌های سربایی مرکز پیگیری شدند، مدت پیگیری بیماران از ۱ تا ۱۳ سال متفاوت بود. از هیچ‌گونه روش پرتودرمانی، ایمونوتراپی یا شیمی درمانی کمکی، در دوره قبل و بعد از جراحی، استفاده نشد. تاکنون موردی از عود تومور یا متاستاز مشاهده نگردید (جدول شماره ۱).

بحث و نتیجه‌گیری

HEH در زنان شایع‌تر است، به گونه‌ای که نسبت ابتلای زن به مرد، ۳ به ۲ گزارش شده است. تمامی بیماران این مجموعه خانم بودند.

اپیتلیوئیدی اولیه کبد (HEH) گزارش گردید.^۲ HEH همچنین در سایر اعضای احشایی نیز گزارش شده است.^{۳،۴} رفتار بالینی - آسیب‌شناختی HEH، از یک همانژیوم خوش خیم تا آنژیوسارکوم متفاوت است.^{۱،۳} HEH معمولاً در خانم‌های بالغ دیده شده و با مورفولوژی اپیتلیوئیدی یا هیستئوسیتوئیدی و الگوی رشد با شواهد هیستئوژنز اندوتلیال شناخته می‌شود.^۴ ماهیت عروقی آن با نشان دادن رنگ‌آمیزی مثبت با آنتی‌ژن وابسته به فاکتور VIII و به صورت اختصاصی با اجسام Weibel-Palade مطرح می‌شود. شناسایی ایمونوهیستوشیمی آنتی‌ژن وابسته به فاکتور VIII برای تشخیص افتراقی HEH از کارسینوم‌های متاستاتیک یا تومورهای اولیه کبدی ضروری است.^۴ برای درمان قطعی، رزکسیون کبدی یا پیوند کبدی توصیه شده است. به دلیل نادر بودن HEH و تفاوت موجود در سیر طبیعی آن، کارایی دو روش فوق قابل تعیین نمی‌باشد. در این مقاله، ما به بیان تجربه خود در یک مرکز درمانی با توجه به درمان جراحی چهار بیمار مبتلا به HEH می‌پردازیم.

گزارش نمونه‌ها

در بین سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۳، چهار بیمار مبتلا به HEH اولیه با روش‌های پیوند کبد یا رزکسیون کبد در مرکز ما مورد درمان قرار گرفتند. اطلاعات بیماران در جدول شماره ۱ آمده است. یک بیمار مبتلا به HEH اولیه و بدون تظاهرات خارج کبدی، برای پیوند کبد در لیست انتظار قرار گرفت. متأسفانه، بیمار دو ماه بعد به دلیل نارسایی شدید کبدی ناشی از پیشرفت وسیع تومور فوت نمود.

اطلاعات جمعیت شناختی و تظاهرات بالینی

تمامی بیماران زن بوده و متوسط سن آنها ۳۹ سال بود (با حدود ۳۲ تا ۶۱ سال). درد در ربع فوقانی راست شکم تظاهر بالینی اصلی بود (سه مورد). کاهش وزن و ضعف تظاهر اصلی در یک بیمار بود. بزرگی کبد و توده قابل لمس اپیگاستر در دو بیمار دیده شد و یک بیمار کاملاً بدون علامت بود. در این مجموعه، HEH در حین بررسی روتین تشخیص داده شد. در ۴ بیمار افزایش آلکالن فسفاتاز، اصلی‌ترین یافته آزمایشگاهی بود. در دو بیمار یافته‌های آزمایشگاهی کلتستاز به همراه افزایش گاماگلوتامیل ترانسفراز و بیلی‌روبین دیده شد.

جدول شماره ۱- اطلاعات مربوط به ۴ بیمار مبتلا به HEH که تحت درمان رزکسیون یا پیوند کبد قرار گرفته‌اند.

شماره	سن (سال)	جنسیت	گروه خون	درمان جراحی	داروی سرکوبگر ایمنی	عوارض بعد از عمل	مدت پیگیری	نتیجه بالینی
۱	۲۵	زن	A	پیوند کبد از جسد همراه با مجرای آنورتی - کبدی	CSA	نکروز مجرای صفراوی که با هپاتیکوژنوستومی درمان شد	۱۵۱ ماه	در قید حیات - بدون عود
۲	۶۱	زن	A	هیپاتکتومی نیمه راست کبد همراه با رزکسیون بخشی از دیافراگم	—	فیستول جدار شکم بدون مداخله جراح	۷۵ ماه	در قید حیات - بدون عود
۳	۳۲	زن	B	پیوند کبد از بستگان	Tac	نکروز مجرای صفراوی که با revision مجرا درمان شد	۱۳ سال	در قید حیات - بدون عود
۴	۳۳	زن	AB	TACE و پیوند هئزمان کبد و کلیه متعاقب آن	CSA	ترمیم ثانویه زخم	۱۳ سال	در قید حیات - بدون عود

TACE = ارسال آمبولی شیمیایی از طریق شریان

Tac = تاکرولیموس

CSA = سیکلو سپورین A

افزایش سطح آلكالن فسفاتاز سرم در ۷۰٪ بیماران مبتلا به HEH نشان داده شده است.^۴ مارک‌های توموری (CA 19-9, CEA, AFP) معمولاً طبیعی هستند.^۴ تاکنون یافته‌های آزمایشگاهی، کمکی به تشخیص HEH نکرده‌اند.

علاوه بر تظاهرات داخل کبدی تومور، شایع‌ترین تظاهرات در پرتونگاری شامل بزرگی کبد (۴۶٪)، بزرگی طحال (۱۷٪)، آسیت (۱۳٪) و پرفشاری ورید پورت (۵٪) می‌باشند.^۴

دو نوع مختلف HEH کبدی که می‌تواند به عنوان مراحل مختلف تومور در نظر گرفته شوند، بیان شده است: نوع ندولی که مرحله زودرسی از HEH است و نوع منتشر که احتمالاً مرحله پیشرفته تومور همراه با تهاجم عروقی (کبدی و یا پورت) می‌باشد.^{۷، ۸} HEH می‌تواند به صورت ندول‌های مجزا با قطری معادل ۰/۵ تا ۱۲ سانتیمتر یا به صورت توده‌های درهم آمیخته دیده شود.^{۹، ۱۰} یک منظره ندولی چند کانونی از انفیلتراسیون سلول‌های تومورال اغلب در مراحل اولیه دیده می‌شود. در مراحل بعدی، اندازه ضایعات افزایش یافته و درهم ادغام می‌شوند و بدین ترتیب یک منظره انفیلتراسیون منتشرتر را ایجاد می‌کنند.^{۹، ۱۰} بسیاری از ضایعات محیطی بوده و به کپسول کبد توسعه می‌یابند. صاف شدن رتراکسیون کپسول کبدی به دلیل فیبروز و هیپرتروفی جبرانی سگمان‌های

سن متوسط گزارش شده از مبتلایان به HEH در ۱۳۷ بیمار موجود در مقالات، ۴۶/۸ سال است (محدوده سنی ۱۲ تا ۸۶ سال). می‌توان گفت که سن متوسط بیماران مبتلا به HEH در هنگام تشخیص در مقایسه با بیماران مبتلا به سایر بدخیمی‌های کبدی کمتر است.^{۱۱} اگر چه بعضی از عوامل احتمالاً در ایجاد HEH مؤثر هستند، اما سبب‌شناسی این بیماری هنوز ناشناخته است. علائم بالینی HEH ناهمگون هستند و از بیماران بدون علامت تا پرفشاری پورت^{۱۲} یا نارسایی کبدی به دلیل انفیلتراسیون عروق کبدی و ایسکمی متفاوتند. در هنگام تشخیص نزدیک به ۴۲٪ بیماران بدون علامت هستند.^۱ علائم بالینی غیراختصاصی می‌باشند. شایع‌ترین علائم گزارش شده در متون پزشکی درد ربع فوقانی خارجی راست شکم و به میزان کمتر کاهش وزن، زردی و خستگی عمومی است.^{۱۱} بعضی از نکات می‌توانند به تشخیص HEH رهنمون باشند:

ایجاد تومور کبدی در بالغین جوان به ویژه وجود تومورهای متعدد داخل کبدی همراه با وضعیت بالینی مطلوب بیمار، الگوی رشد آهسته و وجود کلسیفیکاسیون در داخل تومور.^۷

در تمامی تومورهای HEH دیده می‌شود.^۱ فیبروز و وابسته به تومور می‌تواند باعث محدود کردن رشد تومور شده و به بقای طولانی مدت بسیاری از بیماران بیانجامد.^۲ رگرسیون خودبه‌خود ضایعات در ۴ مورد از ۱۳۷ مورد دیده شده است.^۱ شایع‌ترین تشخیص‌های افتراقی عبارتند از: کلانژیوکارسینوم، آنژیوسارکوم، کارسینوم هپاتو سلولر، متاستازهای کبدی و همانژیوم اسکروزان کبدی.^۱

در مقالات، میزان کلی متاستازهای HEH در زمان تشخیص، ۴۵٪ بوده است. ریه‌ها، استخوان‌ها و طحال شایع‌ترین محل‌های گزارش شده برای متاستازهای HEH هستند.^۴

تا به حال روش‌های درمانی جراحی و غیرجراحی متفاوتی برای HEH مورد استفاده قرار گرفته است که می‌توان به رزکسیون کبد، پیوند کبد، شیمی درمانی، پرتودرمانی، هورمون درمانی، Thermoablation و درمان با تزریق اتانول از راه پورت اشاره کرد.^{۲۰} به دلیل نادر بودن HEH، نقش این روش‌های درمانی مشخص نشده است. جالب آن است که تعدادی از گزارش‌ها به بقای طولانی این بیماران حتی بدون درمان اشاره کرده‌اند.^۱

با این حال رشد سریع تومور نیز می‌تواند دیده شود. به عنوان مثال، یکی از بیماران این مطالعه در حالیکه منتظر پیوند کبد بود به دلیل رشد سریع و در نتیجه نارسایی کبدی، فوت کرد.

در اکثریت موارد چند کانونی بودن ضایعات HEH رزکسیون کبد را به منظور دستیابی به درمان قطعی عملاً غیرممکن می‌سازد.^۱ به‌طور مشابهی، نتایج کلی پس از رزکسیون کبد نیز بسیار ناامید کننده بوده است.^{۲۱} افزایش قدرت تهاجمی و رشد تومور بعد از رزکسیون آن، در تعدادی از موارد مشاهده شده است. این موضوع می‌تواند به علت افزایش حساسیت تومور به فاکتورهای رشد هپاتوتروفیک باشد. بدین ترتیب تعدادی از نویسندگان رزکسیون موارد قابل رزکسیون HEH را زیر سؤال برده‌اند.^{۲۱} از طرف دیگر، پخش شدن متاستاتیک تومور در هنگام جراحی با میزان بقای بیمار همخوانی نداشته و به عنوان مانعی برای انجام جراحی در نظر گرفته نمی‌شود.^{۱۹،۱۸} بیمار این مرکز که تحت رزکسیون کبدی قرار گرفت، تاکنون شواهدی از عود تومور بعد از مدت طولانی پیگیری (۶ سال) را نشان نداده است.

در سال‌های اخیر، اکثر بیماران مبتلا به HEH با پیوند کبد در مجموعه‌هایی که اخیراً گزارش شده است، درمان شده‌اند.

سالم کبدی می‌تواند شواهدی کمک‌کننده برای تشخیص باشند.^{۱۱} در سونوگرافی، میزان اکوژن بودن ضایعات مختلف متفاوت است. اکثر ضایعات نسبت به نسج مجاور کبدی کاهش اکو دارند.^{۱۳،۹} با وجود آنکه نوع ندولی HEH، شکلی غیراختصاصی در CT یا MRI دارد، در نوع منتشر وجود معیارهای ذیل، برای تشخیص HEH بسیار متقاعدکننده می‌باشند: توموری بزرگ با رشد آهسته که عموماً در قسمت محیطی کبد قرار داشته و در سطح کپسول کبدی ایجاد برآمدگی نمی‌کند. بعلاوه ماده‌ی حاجب در محیط ضایعه، با ضایعات مرکزی پر عروق و تمایل ندول‌ها برای در هم رفتن، هیپرتروفی جبرانی سگمان‌های سالم کبدی، علائم پرفشاری پورت، بزرگی طحال، و کلسیفیکاسیون موضعی نیز به تشخیص HEH کمک می‌کنند.^{۱۲،۹،۱۳،۱۴} رتراکسیون کپسول کبدی مجاور به تومور می‌تواند در کمتر از ۲۵٪ بیماران به دلیل فیبروز ناشی از ضایعه دیده شود.^{۱۵،۱۴} ممکن است کلسیفیکاسیون نسج کبدی نیز مشاهده شود.^{۱۰،۹}

HEH معمولاً بر پایه‌ی T1 با شدت پائین و T2 با شدت بالا همراه است. تشخیص قطعی تنها می‌تواند با استفاده از بررسی هیستوپاتولوژی صورت گیرد.^{۱۷،۱۶،۱۹}

در زیر میکروسکوپ، HEH با سلول‌هایی با اندازه متوسط تا بزرگ که دارای ظاهری اپیتلیوئیدی هستند شناخته می‌شوند. این سلول‌ها در داخل سینوزوئیدها و وریدهای کوچک پخش می‌شوند و ایجاد مجموعه‌هایی سلولی می‌کنند.^۴ تشخیص با شواهد ایمونوهیستوشیمی از تمایز اندوتلیالی تومور که با حضور آنتی ژن وابسته به فاکتور VIII و سیتوکراتین‌ها مشخص می‌شود؛ صورت می‌گیرد.^۷

اغلب تهاجم عروقی مشخصه این تومور با ایجاد کلافه‌ای از شاخه‌های ورید پورت و ونول‌های انتهائی کبدی، شناسایی سلول‌های اپیتلیوئیدی و دندریتی با مثبت شدن برای مارک‌های اندوتلیال (CD₃₁, CD₃₄, FVIII-antigen)، منفی شدن رنگ آمیزی برای موسین، صفرا، CEA یا آلفا - فتوپروتئین و ویژگی‌های شاخص زیر ساختی همچون غشای پایه Investing، فیلامنت‌های متوسط سیتوپلاسمی، اجسام Weibel - Palade و وزیکول‌های پینوسیتوتیک، مشخص می‌گردد.^۲ دو نمای بافت‌شناختی ویژه برای HEH متصور است.^۵: ۱- حضور سلول‌های دندریتی و یا اپیتلیوئیدی به همراه شواهد تمایز عروقی و وجود لومن داخل سیتوپلاسمی حاوی گلبول‌های قرمز خون؛ و ۲- استروما که از میگزوماتوس تا شدیداً فیبروتیک متفاوت است. مقادیر متفاوتی از فیبروز نیز

۱۰۰٪ و ۷۱/۳٪ گزارش کرده‌اند. در بررسی ۱۶ بیمار پس از پیوند کبد، میزان بقای بدون بیماری، یک ساله و ۵ ساله، به ترتیب، معادل ۸۱/۳٪ و ۶۰/۲٪ گزارش شده است.^{۱۷}

Yokoyama و همکاران میزان بقای یکساله و ۵ ساله را، در ۸ بیماری که تحت پیوند کبد قرار گرفته بودند، به ترتیب ۸۸٪ و ۴۸٪ گزارش کرده‌اند.^{۲۷}

هفت بیمار از مجموعه ۲۱ بیمار که توسط Penn و همکارانش گزارش شده است، دچار عود HEH شدند. در این مجموعه میزان بقای ۵ ساله پس از پیوند معادل ۴۳٪ بوده است.^{۲۸}

درمان طبی هنوز نقش اثبات‌شده‌ای در درمان HEH ندارد. شیمی‌درمانی سیستمیک تا به امروز در اکثریت موارد غیر مؤثر بوده است.^{۲۳، ۲۴ و ۲۵} در یک بیمار از اینترفرون آلفا - ۲b برای کنترل رشد متاستازهای HEH، بعد از پیوند کبد در یک بیمار استفاده شده است.^{۲۶} اگرچه این کار با بهبود قابل توجه متاستازها و بهبود علائم بالینی همراه بود، بیمار به علت پس زدن پیوند و عوارض آن فوت شد. درمان با اینترفرون قبل از انجام پیوند کبد نیز به عنوان روشی برای کاهش رشد تومور مطرح شده است.^{۲۶}

نتیجه آنکه، ایجاد الگوریتم تشخیصی برای HEH در حال حاضر کاری مشکل است. رفتار تومور و پیش‌آگهی HEH در بیماران مختلف همواره نامعلوم است. هنوز عدم قطعیت قابل توجهی در مورد تأثیر روش‌های جراحی مختلف وجود دارد. با این حال، در بیشتر گزارش‌ها رزکسیون جراحی HEH یا پیوند کبد به عنوان منطقی‌ترین رویکرد درمانی مطرح شده است. در بیماران این مقاله نیز نشان داده شد که بیماران مبتلا به HEH بدون علائم خارج کبدی می‌توانند در صورت درمان با پیوند کبد، میزان بقای طولانی داشته باشند.

در موارد پیشرفت حاد تومور، پیوند کبد از اهداء کننده زنده خویشاوند می‌تواند نقش درمانی مهمی را در آینده داشته باشد. تنها پیگیری طولانی مدت بیماران می‌تواند در ارزیابی روش‌های مختلف جراحی کمک‌کننده باشد. ثبت موارد HEH در سراسر جهان ضروری است تا بدین ترتیب اطلاعات و شواهد مربوط به روش درمانی بهینه در این بیماری نادر قابل دستیابی باشد.

دوره طولانی بقای بیمار بدون شواهد بیماری پس از پیوند کبد گزارش شده است. میزان امید به زندگی در بیماران مبتلا به HEH را می‌توان به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش داد، بدین ترتیب درگیری خارج کبدی نباید به عنوان منع مطلق برای پیوند کبد در نظر گرفته شود (بر اساس نظر تعدادی از نویسندگان).^{۲۱ و ۲۲} در واقع، پیوند کبد از جسد در دو بیمار از بیماران مورد مطالعه ما نیز با مدت پیگیری ۱ تا ۱۳ ساله و بدون عود بیماری انجام گرفت. از طرف دیگر در مقالات آمده است که تعدادی از بیماران مبتلا به HEH داخل کبدی دچار عود سریع تومور و متاستازهای خارج کبدی بعد از پیوند کبد شده‌اند.^{۲۱ و ۲۷} به علت کمبود شدید عضو پیوندی، تعدادی از نویسندگان اقدام به استفاده از پیوند کبدی از خویشاوندان زنده برای درمان HEH نموده‌اند.^{۲۳} یکی از بیماران مجموعه مطالعه ما تحت عمل پیوند کبد از اهداءکننده زنده قرار گرفت (نیمه چپ کبد). از آنجا که سیر HEH قابل پیش‌بینی نمی‌باشد، انجام پیوند کبد می‌تواند به صورت تهاجمی‌تری به عنوان درمان بالقوه در بیماران مبتلا به HEH در نظر گرفته شود. به همین ترتیب، در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده است، انجام زودرس پیوند کبد در بیشتر بیماران مبتلا به HEH توصیه شده است. نشان داده شده است که پیوند کبد، درمانی با ارزش حتی در موارد وجود بیماری خارج کبدی است.^{۲۲}

توسعه خارج کبدی تومور ظاهراً اثری بر پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به HEH ندارد.^۷ سیر طبیعی و پیش‌آگهی آن غیرقابل پیش‌بینی بوده، همچنین ارتباط اثبات شده‌ای بین درجه بندی مورفولوژیک یا مرحله بندی بالینی و پیامدهای درمانی وجود ندارد.^{۲۳ و ۲۴} به طور کلی، HEH با یک سیر طولانی و نسبتاً خوش‌خیم و حالتی مابین همانژیوماندوتلیوم خوش‌خیم و همانژیوماندوتلیوسارکوم بدخیم شناخته می‌شود.^۴ تعداد معدودی از مجموعه بیماران که به توصیف درمان مبتلایان به HEH پرداخته باشند، در مقالات ارائه شده است. میزان عود در مجموعه‌ای از ۱۱ بیمار، معادل ۲۷٪ گزارش شده است، در این مجموعه بیماران روش‌های درمانی بسیار متفاوتی را تجربه کردند.^{۲۱} در یک مجموعه دیگر، میزان کلی بقای ۵ ساله برای بیماران مبتلا به HEH در حد ۵/۵٪ گزارش شده است (در این مورد نیز روش‌های درمانی متفاوت و حتی فقط تحت نظر داشتن بیماران، مورد استفاده قرار گرفته است).^۴ Madariaga و همکاران میزان بقای ۱ و ۵ ساله را به ترتیب

Abstract:

Surgical Treatment of Primary Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma

Mehrabi A. MD^{}, Kashfi A. MD^{*}, Fonouni H.R. MD^{*}, Schemmer P. MD^{*},
Sauer P. MD^{**}, Encke J. MD^{**}, Friess H. MD^{*}, Jurgen W. MD,
Schmidt J. MD^{*}, W.Buchler M. MD^{*}, W.Kraus T. MD^{*}*

Introduction & Objective: Epithelioid hemangioendothelioma (EH) is a very rare tumor of vascular origin. It can develop in different tissues such as soft tissue, lung or liver. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma (HEH) mostly affects females. The malignant potential of HEH often remains unclear in the individual patient. It can range from benign hemangioma to malignant hemangioendotheliosarcoma.

Materials & Methods: Here we present our experience with five patients with primary HEH, which were treated with curative intention in our department.

Results: All patients in our series with confirmed histological HEH did not show extrahepatic extension and consequently underwent surgical treatment. In 3 patients liver transplantation (LTx) was performed (two cadaveric and one living related). In one patient a right sided hemihepatectomy with partial resection of the diaphragm was performed. One patient died while on the waiting list for LTx due to rapid tumor progression. Postoperative follow-up ranged from 1 to 13 years. No adjuvant chemotherapy was applied. Until now, no recurrence of local tumor, nor distant metastases could be observed during follow up in our series.

Conclusions: Early detection and surgical intervention in cases of HEH can potentially offer curative treatment. The treatment of first choice appears to be radical liver resection. In our view, LTx represents a potentially important option for patients with a non-resectable tumor. Despite the long waiting time, its often unclear dignity, and a proven progressive growth pattern, living related LTx also plays a potentially important role. The 5-year overall survival rate of patients with HEH in the literature varies from 43% to 55%. Long term survival of patients with HEH is significantly higher compared to other hepatic malignancies. The role of adjuvant therapy currently remains unclear.

Key Words: Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma, Liver Transplantation, Liver Resection, Surgical Treatment

** Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany*

*** Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany*

References:

1. Makhlof HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer*. 1999 Feb 1; 85(3): 562-82.
2. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, Rabin L, Stromeyer FW. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol*. 1984 Sep; 15(9): 839-52.
3. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982 Sep 1; 50(5): 970-81.
4. Lauffer JM, Zimmermann A, Krahenbuhl L, Triller J, Baer HD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. A rare hepatic tumor. *Cancer*. 1996 Dec 1; 78(11): 2318-27.
5. Nagase M, Ryu M, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, Tiku V, Nawano S. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000; 7(4): 443-7.
6. Rojter S, Villamil FG, Petrovic LM, Silverman JM, Woolf GM, Podesta LG, Makowka L, Vierling JM. Malignant vascular tumors of the liver presenting as liver failure and portal hypertension. *Liver Transpl Surg*. 1995 May; 1(3): 156-61.
7. D'Annibale M, Piovanello P, Carlini P, Del Nonno F, Sciarretta F, Rossi M, Berloco P, Iappelli M, Lonardo MT, Perrone R, Donnorso R. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: case report and review of the literature. *Transplant Proc*. 2002 Jun; 34(4): 1248-51.
8. Fukayama M, Nihei Z, Takizawa T, Kawaguchi K, Harada H, Koike M. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver, spreading through the hepatic veins. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984; 404(3): 275-87.
9. Radin DR, Craig JR, Colletti PM, Ralls PW, Halls JM. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology*. 1988 Oct; 169(1): 145-8.
10. Lyburn ID, Torreggiani WC, Harris AC, Zwirowich CV, Buckley AR, Davis JE, Chung SW, Scudamore CH, Ho SG. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: sonographic, CT, and MR imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 May; 180(5): 1359-64.
11. Hayashi Y, Inagaki K, Hirota S, Yoshikawa T, Ikawa H. Epithelioid hemangioendothelioma with marked liver deformity and secondary Budd-Chiari syndrome: pathological and radiological correlation. *Pathol Int*. 1999 Jun; 49(6): 547-52.
12. Furai S, Itai Y, Ohtomo K, Yamauchi T, Takenaka E, Ho M, Ibukuro K, Shichijo Y, Inoue Y. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of five cases. *Radiology*. 1989 Apr; 171(1): 63-8.
13. Van Beers B, Roche A, Mathieu D, Menu Y, Delos M, Otte JB, Lalonde L, Pringot J. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: MR and CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1992 May-Joo; 16(3): 420-4.
14. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Apr; 34(4): 463-71.
15. Miller WJ, Dodd GD 3rd, Federle MP, Baron RL. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: imaging findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Jul; 159(1): 53-7.
16. Ros LH, Fernandez L, Villacampa VM, Ros PR. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: characteristics on magnetic resonance imaging: case report. *Can Assoc Radiol J*. 1999 Dec; 50(6): 387-9.
17. Madariaga JR, Marino IR, Karavias DD, Nalesnik MA, Doyle HR, Iwatsuki S, Fung n, Starzl TE. Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol*. 1995 Nov; 2(6): 483-7.
18. Marino IR, Todo S, Tzakis AG, Klintmalm G, Kelleher M, Iwatsuki S, Starzl TE, Esquivel CO. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer*. 1988 Nov 15; 62(10): 2079-84.
19. Kelleher MB, Iwatsuki S, Sheahan DG. Epithelioid hemangioendothelioma of liver. Clinicopathological correlation of 10 cases treated by orthotopic liver transplantation. *Am J Surg Pathol*. 1989 Dec; 13(12): 999-1008.
20. Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Fruhauf NR, Kuhl H, Metz KA, Oldhafer KJ, Broelsch CE. Hemangioendothelioma of the liver associated with a solitary extrahepatic lesion. *Hepatogastroenterology*. 2004 Mar-Apr; 51(56): 436-8.
21. Ben-Haim M, Roayaie S, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TA, Sheiner PM, Miller CM, Schwartz ME. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg*. 1999 Nov; 5(6): 526-31.
22. Lerut JP, Orlando G, Sempoux C, Ciccarelli O, Van Beers BE, Danse E, Horsmans Y, Rahier J, Roggen F. Hepatic haemangioendothelioma in adults: excellent outcome following liver transplantation. *Transpl Int*. 2004 May; 17(4): 202-7.
23. Simpson ND, Ahrned AM, Simpson PW, Parkar JA, Keeffe EB, Ahrned A. Living donor liver transplantation in a patient with hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Oct; 37(4): 349-50.
24. St Peter SD, Moss AA, Huettl EA, Leslie KO, Mulligan DC. Chemoembolization followed by orthotopic liver transplant for epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Transplant*. 2003 Dec; 17(6): 549-53.

25. Scoazec JY, Lamy P, Degott C, Reynes M, Feldmann G, Bismuth H, Benhamou JP. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Diagnostic features and role of liver transplantation. *Gastroenterology*. 1988 Jun; 94(6): 1447-53.
26. Kayler LK, Merion RM, Arenas JD, Magee JC, Campbell DA, Rudich SM, Punch JD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver disseminated to the peritoneum treated with liver transplantation and interferon alpha-2B. *Transplantation*. 2002 Jul 15; 74(1): 128-30.
27. Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, Starzl TE. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterology*. 1990 Apr; 37(2): 188-93.
28. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery*. 1991 Oct; 110(4): 726-34.

Archive of SID