

## همانژیواندوتلیومای اپیتلیویید کبدی بدخیم اولیه، یک مرور جامع از متون تحقیقی با تأکید بر درمان جراحی

دکتر آریانب محرابی\*، دکتر آرش کشفی\*، حمیدرضا فنونی\*، Peter Schemmer\*،  
Bruno M. Schmied\*، Peter Hallscheidt\*\*، Peter Schirmacher\*\*\*، Jurgens Weitz\*،  
Helmut Friess\*، Markus W. Buchler\*، Jan Schmidt\*

### چکیده:

زمینه و هدف: همانژیواندوتلیومای اپیتلیویید کبدی (HEH) بدخیم، یک تومور عروقی بدخیم نادر با علت ناشناخته و سیر طبیعی متغیر است. نویسندگان این مقاله، مرور جامعی از متون تحقیقی در مورد HEH را با تمرکز بر پیامدهای بالینی پس از راهبردهای درمانی متفاوت، ارائه می‌دهند.

مواد و روش‌ها: در این مرور، تمامی مجموعه‌های منتشر شده در مورد بیماران مبتلا به HEH (تعداد ۴۳۴ بیمار) از نخستین توصیف این بیماران در سال ۱۹۸۴ تا مقاله حاضر مورد تحلیل قرار گرفت. پارامترهای مرور شده شامل: داده‌های جمعیت - شناختی، تظاهرات بالینی، روش‌های درمانی و پیامدهای بالینی بود.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران مبتلا به HEH، ۴۱/۷ سال و نسبت مرد به زن، ۲ به ۳ بود. شایعترین تظاهرات بالینی: درد ربع فوقانی راست شکم، هپاتومگالی و کاهش وزن بود. اغلب بیماران با تومور چند کانونی که هر دو لوب را درگیر کرده، مراجعه کردند. شایعترین مناطق درگیری خارج کبدی در زمان تشخیص: ریه، صفاق، گره‌های لنفاوی و استخوان بود. شایعترین تدابیر درمانی: پیوند کبد (LTx) (۴۴/۸٪ از بیماران)، پیگیری بدون درمان (۲۴/۸٪ از بیماران)، شیمی درمانی یا پرتو درمانی (۲۱٪ از بیماران)، و رزکسیون کبد (LRx) (۹/۴٪ از بیماران) بود. میزان بقای یک و پنج ساله پس از LTx به ترتیب ۹۶٪ و ۵۴/۵٪، پس از عدم درمان به ترتیب ۳۹/۳٪ و ۴/۵٪، پس از شیمی درمانی یا پرتو درمانی به ترتیب ۷۳/۳٪ و ۳۰٪ و پس از LRx به ترتیب ۱۰۰٪ و ۷۵٪ بود.

نتیجه‌گیری: LRx درمان انتخابی برای بیماران مبتلا به HEH قابل رزکسیون است، با این وجود، به دلیل چند مرکزی بودن HEH کبدی، LTx به عنوان درمان انتخابی پیشنهاد شده است. علاوه بر این، LTx گزینه قابل قبولی برای بیمارانی است که HEH با تظاهرات خارج کبدی دارند. شاید بتوان بیماران کاملاً گزینش شده را تحت LTx از اهداء کننده زنده (با حفظ منبع اهداء) قرار داد. نقش درمان‌های کمکی مختلف برای بیماران مبتلا به HEH همچنان نامعلوم است.

واژه‌های کلیدی: همانژیواندوتلیومای اپیتلیویید کبدی، پیوند کبد، رزکسیون کبد، درمان

نویسنده پاسخگو: دکتر آریانب محرابی

تلفن: ۰۰۴۹۱۷۲۷۶۶۶۲۰۶

Email: arianeb\_mehrabi@med.uni-heidelberg.de

\* گروه جراحی عمومی و پیوند اعضا، دانشگاه هایدلبرگ آلمان

\*\* گروه رادیولوژی، دانشگاه هایدلبرگ آلمان

\*\*\* گروه پاتولوژی، دانشگاه هایدلبرگ آلمان

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۱۰/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۲/۲۴

www.SID.ir

## زمینه و هدف

معهده و گره‌های لنفاوی توصیف شده است.<sup>۷-۱۱</sup> ویژگی‌های EH اولیه در برخی مناطق مهم بدن در جدول ۱ نشان داده شده است. HEH بیشتر افراد بالغ مؤنث را مبتلا می‌کند و با یک موفولوژی Epithelioid یا Histiocytoid و الگوی رشدی با شواهدی از تکثیر بافت اندوتلیال مشخص می‌شود.<sup>۱۲</sup> ماهیت عروقی آن، با رنگ‌آمیزی مثبت برای آنتی ژن وابسته به فاکتور VIII و سایر نشانگرهای سلول اندوتلیال (CD34, CD31) به علاوه مشخصات فراساختاری لایه بازال خوب تکامل یافته، وزیکول‌های Pinocytotic و عامل مشخص کننده تر اجسام Weibel - Palade تأیید می‌شود. شناسایی آنتی ژن‌های وابسته به فاکتور VIII از طریق رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی، در افتراق بین کارسینوم متاستاتیک و تومورهای متاستاتیک و تومورهای اپیتلیال اولیه کبد مفید است.<sup>۱۳</sup> از نظر درمانی، رزکسیون کبد (LRx) پیوند کبد (LTX)، شیمی درمانی، پرتودرمانی و یا ایمنی درمانی برای درمان بیماران مبتلا به HEH مورد استفاده قرار گرفته است؛ با این حال به دلیل نادر بودن این تومور و مسیر طبیعی غیرقابل پیش‌بینی آن، امکان ارزیابی کارآمدی این درمان‌ها وجود ندارد. اهداف ما در این گزارش، مرور مقالات بر اساس جنبه‌های بالینی و گزینه‌های تشخیصی، روش‌های درمانی مختلف و پیامدهای بالینی تمامی بیماران مبتلا به HEH قبلاً گزارش شده، بود.

همانژیواندوتلیومای اپیتلیوئید [Epithelioid Hemangioendothelioma (EH)] یک نئوپلاسم عروقی نادر است که بافت نرم و اعضاء احشایی را درگیر می‌کند.<sup>۱</sup>

واژه EH به عنوان یک ماهیت وجودی مجزا، نخستین بار توسط Weiss و Enzinger در سال ۱۹۸۲ برای یک تومور عروقی بافت نرم با منشأ اندوتلیال و یک سیر بالینی بین همانژیوم خوش خیم و آنژیوسارکوم به کار رفت.<sup>۲</sup> تومور مشابهی نیز در ریه، نخستین بار به وسیله Dail و Leibow در سال ۱۹۷۵ توصیف شد، که منشأ اپیتلیال داشت و "تومور برونکیو آلوئولار داخل عروقی" (IVBAT) نامیده شد.<sup>۳</sup> Corrin و همکارانش نخستین افرادی بودند که ماهیت عروقی IVBAT را بر اساس شناسایی اجسام Weibel - Palade تشخیص دادند.<sup>۴</sup> سایر عنوان‌های پیشنهاد شده برای این تومور عبارتند از: Sclerosing Sclerosing, Angiogenic Tumor, Endothelial Tumor Sclerosing Epithelioid, Angiosarcoma و Interstitial Vascular Sarcoma.<sup>۵</sup> با این وجود در حال حاضر هیچ کدام از این نام‌ها مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. EH کبدی (HEH) بدخیم اولیه، یک تومور نادر با میزان بروز کمتر از ۰/۱ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر است<sup>۶</sup> که نخستین بار در سال ۱۹۸۴ توسط Ishak و همکارانش در مجموعه‌ای از ۳۲ بیمار گزارش شد.<sup>۵</sup> از آن به بعد، EH در سایر اعضای بدن از جمله: طحال، استخوان، مننژ، پستان، قلب، سر و گردن، بافت نرم،

جدول ۱- مقایسه همانژیو آندوتلیومای اپیتلیوئید در قسمت‌های مختلف

عضو	سن	جنس	وضعیت انتشار	Angiocentricity	میزان مرگ و میر (%)
بافت نرم	دهه دوم تا نهم	زن ~ مرد		در ۵۰٪ موارد از عروقی نشأت می‌گیرد	تقریباً ۲۰٪
استخوان	دهه دوم تا هشتم اوج در اواسط دوره بزرگسالی در دهه ۳ و ۴	زن مرد	عمدتاً تک کانونی، ندرتاً به صورت چند کانونی	؟	پائین
ریه	دهه دوم تا ششم، میانه سنی ۴۰ سال	مرد زن (نسبت ۴ به ۱)	در بیشتر از ۶۰٪ موارد به صورت چند کانونی	انتشار داخل عروقی شایع است	بیشتر از ۶۵٪
کبد	دهه دوم تا نهم	مرد زن (نسبت ۲ به ۱)	در بیشتر از ۵۰٪ موارد به صورت چند کانونی	انتشار داخل عروقی شایع است	بیشتر از ۶۵٪

### مرور متون تحقیقی

در این بررسی، گزارش‌های منتشر شده از ۴۳۴ بیمار مبتلا به HEH در متون تحقیقی (Medline) ارزیابی شد که شامل ۳۲ بیمار تکراری بود. داده‌های ارائه شده در برخی مقالات برای تشخیص تمامی بیماران تکراری ناکافی بود. نخستین گزارش‌های براساس یافته‌های هیستوپاتولوژی بودند. طی دهه گذشته، نویسندگان توجه بیشتری به تعریف جنبه‌های پرتوشناسی، جراحی و درمانی این تومور نموده‌اند. ما داده‌های مربوط به ۴۰۲ بیمار مبتلا به HEH را که از سال ۱۹۸۴ تا ۲۰۰۵ گزارش شدند، مرور کردیم (جدول ۲). براساس داده‌های ارائه شده در مقالات مرور شده، تمامی بیماران، HEH اولیه داشتند و بیماران مبتلا به HEH ثانویه از این مطالعه مرور حذف شدند. تمامی بیماران از نظر جنسیت، سن، تظاهرات بالینی، ابزارهای تشخیص، نماهای آسیب‌شناسی بافت، راهبردهای درمانی و پیامدهای بالینی آنالیز شدند.

جدول ۲- بیماران ارزیابی شده برای همانژیواندوتلیومای اپیتلیویید از سال ۱۹۸۴ تا ۲۰۰۵

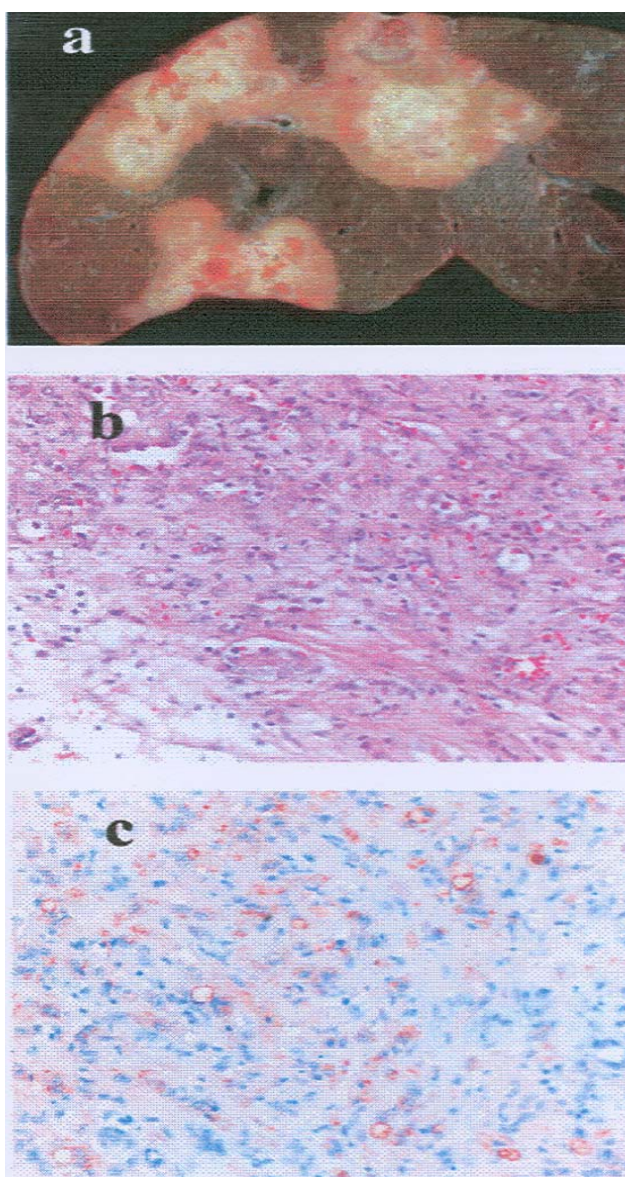
تعداد بیماران	رفرنس
32	Isbak et al., 1984 <sup>5</sup>
1	Fukayama et al., 1984 <sup>21</sup>
5	Dean et al., 1985 <sup>13</sup>
2	Eckstein and Ravich, 1986 <sup>59</sup>
1	Ekfors et al., 1986 <sup>60</sup>
3	Furber et al., 1987 <sup>61</sup>
1	Kawabe et al. 1987 <sup>62</sup>
1	Noguchi et al., 1987 <sup>63</sup>
2	Cobden et al., 1988 <sup>64</sup>
1	Darras et al., 1988 <sup>14</sup>
10	Marino et al., 1988 <sup>44</sup>
4	Radin et al., 1988 <sup>22</sup>
5	Scozec et al., 1988 <sup>65</sup>
1	Bellmunt et al, 1989 <sup>66</sup>
12	Dietze et al., 1989 <sup>23</sup>
5	Furui et al., 1989 <sup>23</sup>
14	Gambacorta and Bonacina, 1989 <sup>32</sup>
1	Holleyand Cuschieri, 1989 <sup>53</sup>
10	Kelleher et al., 1989 <sup>31</sup>
1	Lee et al., 1989 <sup>67</sup>
1	Terada et al., 1989 <sup>18</sup>
1	Gelin et al., 1989 <sup>68</sup>
8	Yokoyama et al., 1990 <sup>57</sup>
21	Penn, 1991 <sup>40</sup>
1	Shin et al., 1991 <sup>69</sup>
2	Fedeli et al., 1991 <sup>55</sup>
1	Banerjee and Renmson, 1992 <sup>17</sup>
13	Miller et al., 1992 <sup>25</sup>

Yoshikawa et al., 1992 <sup>70</sup>	1
Van Beers et al, 1992 <sup>27</sup>	5
Furuta et al, 1992 <sup>71</sup>	1
Ohtomo et al., 1992 <sup>72</sup>	1
Morris et al., 1993 <sup>50</sup>	2
de Man et al., 1994 <sup>15</sup>	1
Pichlmayr et al., 1994 <sup>15</sup>	7
Hidaka et al., 1995 <sup>73</sup>	1
Rojter et al., 1995 <sup>74</sup>	1
Madadaga et al., 1995 <sup>45</sup>	16
Lauffer et al., 1996 <sup>12</sup>	2
Cho et al., 1997 <sup>75</sup>	1
Gianni et al., 1997 <sup>30</sup>	1
ldilman et al., 1997 <sup>51</sup>	1
Soslow et al., 1997 <sup>16</sup>	1
Sansonno et al., 1997 <sup>76</sup>	1
Den Bakker et al., 1998 <sup>77</sup>	1
WaJsh et al, 1998 <sup>78</sup>	1
Peterson et al., 1998 <sup>79</sup>	6
Hnng et al., 1998 <sup>56</sup>	1
Ben-Haim et al., 1999 <sup>43</sup>	11
Bralet et al., 1999 <sup>30</sup>	1
Hayashi et al., 1999 <sup>19</sup>	1
Sans et al., 1999 <sup>81</sup>	1
Ros et al., 1999 <sup>28</sup>	1
Shen et al. 1999 <sup>12</sup>	1
Makhlouf et al., 1999 <sup>1</sup>	137
Taege et al., 1999 <sup>34</sup>	1
khagias et al., 2000 <sup>29</sup>	2
Nagase et al., 2000 <sup>83</sup>	1
Mendlick et al., 2001 <sup>84</sup>	1
Uchimnra et al., 2001 <sup>85</sup>	34
Blachar et al, 2002 <sup>86</sup>	1
D'Annibale et al., 2002 <sup>20</sup>	1
Goyal et al., 2002 <sup>87</sup>	1
Imanishi et al., 2002 <sup>88</sup>	1
Kayler et al., 2002 <sup>54</sup>	1
Leonardou et al., 200 <sup>49</sup>	1
Elias and Ryan, 2003 <sup>89</sup>	1
Simpson et al., 2003 <sup>47</sup>	1
St Peter et al., 2003 <sup>90</sup>	1
Almogly et al., 2004 <sup>91</sup>	1
Mermuys et al, 2004 <sup>91</sup>	1
Sotiropoulos et al., 2004 <sup>39</sup>	1
Lerut et al., 2004 <sup>41</sup>	6
Kim et al., 2004 <sup>35</sup>	1
Dighe et al., 2004 <sup>93</sup>	3
Mascarenhas et al., 2005 <sup>54</sup>	1
Woller et al., 2005 <sup>95</sup>	1
Frider et al., 2005 <sup>96</sup>	1
Haydon et al., 2005 <sup>97</sup>	6
Laugrebr et al., 2005 <sup>37</sup>	7
Mehrabi et al., 2005 <sup>42</sup>	5

سال انتشار و تعداد بیماران در هر مطالعه نشان داده شده است. در مجموع ۴۳۴ بیمار

وجود داشت. با کسر ۳۲ بیمار تکراری ۴۰۲ بیمار باقی ماندند که مبنای مطالعه جاری بودند.

در زمان تشخیص، ۲۵٪ از بیماران گزارش شده بدون علامت بودند. در بین بیماران علامت‌دار، شایع‌ترین تظاهرات بالینی: درد در ربع فوقانی راست شکم (۴۸/۶٪)، هیپاتومگالی (۲۰/۴٪) و کاهش وزن (۱۵/۶٪) بود. ضعف، بی‌اشتهایی، توده اپیگاستر، آسیت، تهوع/استفراغ، زردی و خستگی شایع‌ترین تظاهرات موجود بعدی بودند (جدول ۳). لوب‌های کبدی درگیر در ۳۰۶ بیمار گزارش شده بودند. ۸۷٪ از بیماران با یک تومور چند کانونی که هر دو لوب کبد را درگیر کرده بود، مراجعه کردند (تصویر ۱- a, b, c) در حالی که تنها ۱۳٪ از بیماران، یک تومور تک کانونی داشتند (جدول ۴).



تصویر ۱- این تصاویر میکروسکوپی، مقاطع بافت شناسی هماتریواندوتلیومای اپیتلیوئید کبدی بدخیم را نشان می‌دهد. (a) در نمای

## داده‌های جمعیت‌شناختی و تظاهرات بالینی

از ۴۰۲ بیمار آنالیز شده، جنسیت ۳۶۳ بیمار ثبت شده بود. بدین ترتیب که: ۱۵۴ نفر از ۴۰۲ بیمار، مرد (۴۲/۴٪) و ۲۰۹ نفر از ۴۰۲ بیمار زن (۵۷/۶٪) بودند (نسبت مرد به زن: ۲ به ۳). میانگین سنی در ۳۲۷ بیمار، ۴۱/۷ سال (دامنه ۳ تا ۸۶ سال) بود. آنالیز تمامی بیماران گزارش شده از نظر تظاهرات بالینی نشان داد که تظاهرات بالینی HEH، ناهمگن بوده و گستره آن از بیماران بدون علامت تا بیماران مبتلا به هیپرتانسیون پورت یا نارسائی کبدی متفاوت بود. علائم و نشانه‌های موجود در ۲۹۴ بیمار در دسترس بود (جدول ۳).

جدول ۳- علائم و نشانه‌ها در بیماران مبتلا به هماتریواندوتلیومای اپیتلیوئید کبدی

علائم و نشانه‌ها (تعداد ۲۹۴)	تعداد بیماران	درصد
بدون علامت	۷۳	۲۴/۸٪
درد ربع فوقانی راست شکم	۱۴۳	۴۸/۶٪
هیپاتومگالی	۶۰	۲۰/۴٪
کاهش وزن	۴۶	۱۵/۶٪
ضعف	۲۴	۸/۲٪
آنورکسی	۲۴	۸/۲٪
توده اپی‌گاستریک	۲۲	۷/۵٪
آسیت	۲۰	۶/۸٪
تهوع / استفراغ	۲۰	۶/۸٪
زردی	۱۹	۶/۵٪
خستگی	۱۸	۶/۱٪
احساس ناراحتی یا پری شکم	۱۶	۵/۴٪
تب	۱۳	۴/۴٪
اسپلنومگالی	۷	۲/۴٪
درد قفسه سینه / درد شانه / درد ناحیه دنده‌ها	۶	۲٪
بی‌حالی	۵	۱/۷٪
تندرنس شکمی	۳	۱٪
سرفه / تنگی نفس	۳	۱٪
سیروز	۳	۱٪
دیگر علائم	۲۰	۶/۸٪

در ۲۹۴ بیمار تظاهرات بالینی با جزئیات کافی توصیف شده بودند، در حالی که گزارش‌های مربوط به ۱۰۸ بیمار حاوی اطلاعات کافی نبود. برخی از بیماران ممکن است بیش از یک علامت یا نشانه داشته باشند.

دکتر آریانب محرابی - همانژیواندوتلیومای اپیتلیویید کبدی بدخیم ...

گره‌های لنفاوی گردن، مجرای صفراوی مشترک، پانکراس و رحم، سایر مناطق گزارش شده از متاستازهای HEH بودند.

جدول ۵- موضع پیش از درمان تظاهرات خارج کبدی در بیماران مبتلا به همانژیواندوتلیومای اپیتلیویید (n=246 بیمار قابل ارزیابی)

تظاهرات خارج کبدی قبل از درمان	تعداد بیماران	درصد
بدون درگیری	۱۵۶	۶۳/۳٪
ریه	۲۱	۸/۵٪
گره‌های لنفاوی منطقه‌ای	۱۹	۷/۷٪
پریتونئ -امنتوم	۱۵	۶/۱٪
استخوان	۱۲	۴/۹٪
طحال	۸	۳/۲٪
دیافراگم	۴	۱/۶٪
پلور	۲	۰/۸٪
مدیاستن	۲	۰/۸٪
رترو پریتونئ	۲	۰/۸٪
دیگر موارد	۷	۲/۸٪
موارد ناشناخته	۲۴	۹/۷٪

### عوامل اتیوپاتولوژیک بیماری

برخی از عوامل اتیولوژیک احتمالی HEH عبارتند از: قرص‌های ضدبارداری خوراکی،<sup>۱۳</sup> وینیل کلراید،<sup>۱۴</sup> آزیستوز،<sup>۱۵</sup> Thorotrast،<sup>۱۶</sup> تروماهای شدید کبد،<sup>۱۷</sup> هپاتیت و بروسه،<sup>۱۸</sup> سیروز صفراوی اولیه و مصرف الکل.<sup>۱</sup> برخلاف بسیاری از انواع دیگر تومورهای اولیه کبد، HEH، همانگونه که قبلاً توصیف شده، در زمینه‌ای از بیماری‌های مزمن کبد، ایجاد نمی‌شود.<sup>۱۹</sup><sup>۲۰</sup> براساس دانش امروز، هیچ اتیولوژی مشخص به عنوان یک عامل سببی برای HEH تأیید نشده است.

### دستیابی به تشخیص

#### پارامترهای آزمایشگاهی

داده‌های آزمایشگاهی مربوط به ۱۸۵ بیمار موجود بود و نشان داد که ۱۵۶ بیمار (۸۴/۳٪) یافته‌های غیرطبیعی داشتند و در ۱۵/۷٪ از بیماران هیچ یافته غیرطبیعی دیده نشد. برجسته‌ترین یافته‌های غیرطبیعی در پارامترهای آزمایشگاهی، افزایش سطوح آلكالین فسفاتاز (۶۸/۶٪)، گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز (۴۵/۱٪)، آسپاراتات

ماکروسکوپی، یک الگوی رشد چند کانونی از ندول‌ها و تجمع آنها به شکل توده‌های گرد هم آمده‌ای با اندازه‌های مختلف در هر دو لوب کبد به ویژه در محیط باگسترش به کپسول Glisson و جمع شدن آن دیده می‌شود.

(b) در این مقطع رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسین و ائوزین، سلول‌های توموری به شکل مجاری داخل سیتوپلاسمی در آمده‌اند که حاوی اریترویت هستند.

(c) این مقطع بافتی برای شناسایی آنتی ژن وابسته به فاکتور VIII رنگ‌آمیزی شد؛ علاوه بر مجاری داخل سیتوپلاسمی سلول‌های چندشکلی همانژیواندوتلیومای اپیتلیویید کبد در این مقطع بافتی نیز، دارای خاصیت، Immunoreactive برای آنتی ژن وابسته به فاکتور ۸ هستند.

جدول ۴- نوع (چند کانونی یا تک کانونی) و سمت درگیری کبد (n=306 بیمار قابل ارزیابی)

تعداد بیماران	درصد	درگیری چند کانونی
۲۴۸	۸۱٪	راست و چپ
۱۶	۵/۲٪	راست
۳	۱٪	چپ
۲۵	۸/۲٪	درگیری تک کانونی
۳	۱٪	راست
۱۱	۳/۶٪	چپ
		راست یا چپ

از ۲۴۶ بیمار قابل ارزیابی، ۹۰ بیمار (۳۶/۶٪) تظاهرات خارج کبدی نشان دادند، پراکنده‌گی این تظاهرات برحسب موضع نشان داده شده است. برخی از بیماران بیش از یک موضع درگیری خارج کبدی داشتند.

در هر دو تظاهر چند کانونی و تک کانونی تومور، لوب راست بیش از لوب چپ درگیر بود. درگیری خارج کبدی در زمان تشخیص، تنها در ۳۶/۶٪ از بیماران (۹۰ نفر از ۲۴۶ بیمار دارای داده‌های کافی برای آنالیز) مشاهده شد. ریه‌ها (۸/۵٪)، گره‌های لنفاوی ناحیه‌ای (۷/۷٪)، صفاق (۶/۱٪)، استخوان (۴/۹٪)، طحال (۳/۲٪) و دیافراگم (۱/۶٪) شایعترین مناطق درگیری خارج کبدی در زمان تشخیص بودند (جدول ۵). ریه، مدیاستن، پشت صفاق، میوکارد، مغز،

کلسیفیکاسیون‌های داخل ندول‌ها در ۶ بیمار قابل تشخیص بودند. اسپلنومگالی و جمع‌شدگی کپسول به ترتیب در ۶ و ۱ بیمار مشاهده شدند. در سه بیمار (۳٪) اولتراسونوگرافی‌های طبیعی گزارش شد.

از ۱۴۲ بیماری که اسکن‌های توموگرافی رایانه‌ای (CT) قابل دسترسی داشتند، در ۱۰۴ بیمار، اطلاعاتی در مورد الگوی دانسیته، موجود بود. شایع‌ترین نمای غیرطبیعی، الگوی دانسیته پایین (Low-Density) بود که در ۱۰۲ بیمار (۹۸٪) گزارش شده بود. ضایعات دانسیته بالا (High-Density) و دانسیته مخلوط (Mixed-Density) هتروژن، هر کدام ۱٪ از یافته‌های سی‌تی اسکن را تشکیل می‌دادند. یافته‌های اضافی شامل: کلسیفیکاسیون‌ها (۱۲/۷٪)، جمع‌شدگی کپسول (۱۰/۶٪)، اسپلنومگالی (۳/۵٪)، هیپرتروفی جبرانی (۳/۵٪) و ضایعات کیستی (۱/۴٪) بود. نکته قابل توجه آن بود که در دو بیمار (۱/۴٪) اسکن‌های سی‌تی طبیعی گزارش شد. سی‌تی اسکن حساسیت بیشتری برای کشف کلسیفیکاسیون نسبت به اولتراسونوگرافی دارد. معمولاً در سی‌تی اسکن HEH دو نمای اصلی ممکن است دیده شود، ضایعات ندولر متعدد و یا توده‌های بزرگ که به نظر می‌رسد نتیجه گرد هم آمدن ندول‌های کوچکتر هستند.<sup>۲۶</sup> نوع ندولر نسبتاً غیراختصاصی است، در حالی که نوع منتشر در صورت وجود معیارهای زیر در سی‌تی اسکن قویاً مطرح‌کننده تشخیص است: ۱- تومور بزرگ و آهسته رشدی که عمدتاً در محیط قرار گرفته و به دلیل ساختارهای فیبروزه آن، هیچ برآمدگی مشخص در کپسول کبد ایجاد نکرده ۲- تشدید محیطی ماده حاجب و نشان دادن تعداد زیادی ضایعات مرکزی پرعروق (Hypervascularized) با گرایش برای به هم چسبیدن ندول‌های توموری و عدم وجود نشانه قابل ردیابی از وریدهای پورت یا کبدی در سی‌تی اسکن و ۳- هیپرتروفی جبرانی چشمگیر قطعات کبدی غیر مبتلا، هیپرتانسیون پورت و اسپلنومگالی و کلسیفیکاسیون‌های موضعی.<sup>۲۳-۲۵</sup> در ۶۱ بیمار اطلاعات مربوط به الگوی تشدید (Enhancement) موجود بود. اکثر بیماران (۷۶٪) تشدید داشتند، در حالی که «عدم تشدید» (۲۰/۶٪) و «تشدید نامنظم و متغیر» (۳/۴٪) دیگر الگوهای گزارش شده بودند. بیماران مبتلا به HEH هر دو تشدید محیطی و مرکزی را در سی‌تی اسکن نشان دادند.<sup>۲۶</sup> از آن جایی که در اسکن‌های تشدید شده با ماده حاجب، ممکن است ندول‌های توموری با پارانشیم کبدی هم

آمینوترانسفراز (۲۸/۶٪)، آلانین آمینوترانسفراز (۲۳٪) و بیلی‌روبین (۱۹/۹٪) بودند. اکثر نشانگرهای توموری (مانند آلفا‌فیتوپروتئین (α-FP)، آنتی‌ژن کارسینو امبریونیک (CEA) و CA19-9) در محدوده طبیعی قرار داشتند و در این مورد، تنها برای رد سایر تومورهای اولیه یا متاستازی کبد مناسب بودند.

## ابزارهای تصویربرداری و تشخیص

یافته‌های مطالعات تصویربرداری، مطرح‌کننده تومورهای عروقی نیستند؛ در واقع آنها بیشتر دلالت بر تشخیص یک کارسینوم متاستاتیک دارند.<sup>۲۰</sup> دو نوع متفاوت از HEH با مراحل مختلف توصیف شده است: ۱- نوع ندولر در مرحله اولیه HEH و ۲- نوع منتشر که به دلیل افزایش در اندازه و تجمع ضایعات اغلب با تهاجم عروقی کبد همراه است و مطرح‌کننده بیماری مرحله پیشرفته است.<sup>۲۰-۲۲</sup> تقریباً یک مطالعه تصویربرداری در ۱۶۸ بیمار به دست آمد، در حالی که در ۲۱۸ بیمار هیچ مطالعه تصویربرداری گزارش نشده بود، چرا که در آن مقالات موضوع تشخیص از طریق تصویربرداری مورد توجه نبوده ممکن است HEH به صورت ندول‌های مجزایی با قطرهای متفاوت از ۰/۵ تا ۱۲ سانتیمتر یا به صورت توده‌ای مرکب، مجتمع یا با تمایل به گرد هم آمدن، دیده شود.<sup>۲۲-۲۴</sup> اکثر ضایعات محیطی هستند و تا کپسول کبد گسترش می‌یابند. پهن‌شدگی یا جمع شدن کپسول کبد به دلیل فیبروز و هیپرتروفی جبرانی قطعات کبدی غیر مبتلا، ممکن است کلیدهای تشخیصی باشند.<sup>۱۹، ۲۴</sup>

در اولتراسونوگرافی ممکن است ندول‌های مجزا یا نواحی دارای اکوی منتشر (Diffusly Echotexture) با درگیری گسترده کبد دیده شود.<sup>۲۲، ۲۵</sup> داده‌های مربوط به اولتراسونوگرافی برای ۱۰۳ بیمار از جمله ۸۰ بیماری که اطلاعاتی در مورد اکوژنیسیته تومورها داشتند، در دسترس بود. در اولتراسونوگرافی، عموماً ضایعات نسبت به پارانشیم کبدی مجاور، هیپو‌اکو هستند.<sup>۲۲، ۲۴</sup> در بیماران گزارش شده، الگوی هیپو‌اکو شایع‌ترین نوع اکوژنیسیته بود (n=۵۳، ۶۶/۳٪). سایر الگوهای اکوژنیسیته شامل: الگوی هتروژن (n=۱۸، ۲۲/۵٪)، هیپراکو (n=۵، ۵٪)، ۶/۲٪ و ایزواکو با حاشیه هیپو‌اکو (n=۴، ۴٪) بودند. Radin و همکارانش ثابت کردند که هیچ همبستگی بین اکوژنیسیته و اندازه تومور وجود ندارد.<sup>۲۲</sup>

دشوار باشد. مطالعات Dynamic MRI، در یک بیمار تشدید خفیفی را در مرحله نهایی آشکار کرد.

از تکنیک‌های تصویربرداری سینتی گرافی با گالیوم-۶۷ نشان‌دار شده با  $^{99m}\text{Tc}$  نیز برای تشخیص HEH استفاده شده است. در مجموعه‌های مرور شده توسط ما، از بین ۱۸ مطالعه تصویربرداری سینتی گرافی، ۷۸٪ جذب پایین (Low-Uptake) را نشان دادند. در سینتی گرافی ممکن است کاهش پرفیوژن نواحی درگیر همراه با افزایش جریان خون نواحی غیر درگیر مشاهده شود.<sup>۲۲</sup> برخی از پژوهشگران بر این عقیده‌اند که رشد تومور در داخل شاخه‌های ورید پورت می‌تواند موجب شانت خون و در نتیجه کاهش در میزان جریان خون شود.<sup>۲۳،۲۴</sup> مطالعات سینتی گرافی گلبول قرمز خون در یک بیمار انجام شده بود که افزایش سیگنال را نشان داده بود. Gianni و همکارانش برای تشخیص بهتر HEH از دو روش مکمل شامل تصویرنگاری مخزن خون با گلبول‌های قرمز نشان‌دار شده (تصاویر مثبت) و استفاده از  $^{99m}\text{Tc}$  Phytate به عنوان نشانگری برای تصاویر منفی استفاده کردند.<sup>۳۰</sup> این موارد در بیمارانی که ممنوعیت‌هایی برای استفاده از نشانگرهای رادیواکتیویدی در اسکن‌های سی‌تی دارند، بسیار مفید هستند. علاوه بر این تصاویر سینتی گرافی ممکن است نقش مهمی در مرحله‌بندی بیمارانی که تحت LRx یا خصوصاً LTx قرار می‌گیرند، داشته باشد.<sup>۳۰</sup>

در گذشته، بررسی‌های آنژیوگرافی کبد فقط در بیماران برگزیده انجام می‌شد و تنها عروقی شدن متوسطی را آشکار می‌ساخت. در مطالعه ما، در ۵۶ بیمار مطالعات آنژیوگرافی انجام شده بود و یافته‌ها کاملاً ناهمگن بود و از یک پرفیوژن پایین تا پرفیوژن بالا متغیر بود.

سایر ابزارهای تشخیصی ذکر شده در برخی مقالات عبارتند از: رادیوگرافی‌های معمولی شکم ( $n=32$  بیمار) که مهم‌ترین یافته‌های آن کلسیفیکاسیون (۷۲٪)، بالا رفتن دیافراگم (۳٪) و توده (۳٪) بود، و کلاتژیوپانکراتوگرافی رتروگرید از طریق اندوسکوپ (ERCP) ( $n=8$  بیمار) که ناهنجاری‌های مجاری صفراوی (۲۵٪) و یک الگوی طبیعی (۷۵٪) را نشان داد. سه بیمار تحت لاپاراسکوپیک تشخیصی قرار گرفتند که در یک مورد تومورهای متعدد با گسترش صفاقی تومور نشان داده شد.

یادآوری این نکته حائز اهمیت است که مطالعات تصویربرداری قادر به ارائه یک تشخیص قطعی نبوده و تنها می‌توانند یک ظن قوی از لحاظ HEH و الگوی آن را در ذهن

دانشیته (Isodense) شوند، ممکن است گستره درگیری در تصاویر تشدید نشده بهتر مشخص شود.<sup>۱۴</sup> جمع‌شدگی کیسول کبدی مجاور احتمالاً به دلیل فیروز ناشی از ضایعه است.<sup>۲۵</sup>

مطالعات تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI) شکم برای ۴۸ بیمار در دسترس بود. در تصاویر  $T_1$ -Weighted: سیگنال‌های کم شدت (۸۹٪)، سیگنال کم شدت همراه با یک حاشیه محیطی تیره (۷٪) و سیگنال شدت یکسان با یک حاشیه محیطی تیره (۴٪) گزارش شد. در تصاویر  $T_2$ -Weighted: سیگنال‌های شدت بالا (۴۸/۵٪) فراوان‌ترین نمای سیگنالی بود و پس از آن الگوهای شدت سیگنال مخلوط با یک حاشیه محیطی تیره (۲۹٪)، سیگنال شدت بالا با یک حاشیه محیطی تیره (۱۶٪) و سیگنال کم شدت مرکزی با یک حاشیه سیگنال بالای مرکزی (۶/۵٪) قرار داشتند. سایر یافته‌های MRI عبارت بودند از: جمع‌شدگی و پهن‌شدگی کیسول (۱۲/۵٪)، هیپاتومگالی (۸/۳٪)، تهاجم به شاخه پورت (۴٪)، باریک‌شدگی یا محو ورید کبدی (۴٪)، فشرده شدن ورید و ناکاوای تحتانی (۴٪) و عروق جانبی (۲٪). در ۱۶ بیمار مطالعات MRI با ماده حاجب گادولینیوم انجام شده بود که به الگوهای تشدید زیاد (۳۷/۵٪)، تشدید محیطی و مرکزی تأخیری (۳۷/۵٪)، لایه‌های هم مرکز با شدت متغیر (۱۹٪) و عدم تشدید (۶٪) منجر شده بود. نتیجه اینکه، HEH معمولاً در تصاویر  $T_1$ -Weighted، کم شدت (Hypointense) و در تصاویر  $T_2$ -Weighted پر شدت (Hyperintense) است (تصاویر ۲- a تا e). نمای هدف شکل ضایعات ممکن است به دلیل وجود یک ناحیه اسکلوروتیک مرکزی و یک ناحیه تکثیر سلولی محیطی ایجاد شود (تصویر c-۲).<sup>۲۸</sup> نواحی سیگنال پایین مرکزی ممکن است با خونریزی، نکروز انعقادی و کلسیفیکاسیون مطابقت داشته باشند، در حالی که الگوی شدت سیگنال بالای محیطی با بافت‌های نرم ادماتو و تومورهای Viable ارتباط دارند.<sup>۲۹</sup> پس از تجویز داخل وریدی Gadopentetate Dimeglumine تشدید محیطی با یک حاشیه نازک تشدید یافته ایجاد می‌شود که نشان دهنده یک ناحیه بدون عروق باریک بین پارانشیم طبیعی کبد و ندول‌ها است.<sup>۲۹،۲۴</sup> تصاویر  $T_2$ -Weighted تشدید شده با Ferumoxides می‌توانند گستره تومور را با وضوح بیشتری نسبت به سایر تصاویر مشخص کنند.<sup>۲۹</sup> با این حال، تمایز بین پارانشیم طبیعی کبد و تومور ممکن است در برخی توالی‌ها

یا دشوار بودن افتراق آن از آدنوکارسینوم اسکلروزان باشد. علاوه بر این فقدان بیوپسی‌های تشخیصی (که مستلزم بررسی‌های اتوپسی شاهددار است) و نیز کیفیت و حجم موارد مراکز، عوامل مهم دیگری هستند که باید مد نظر قرار گیرند. با این حال در صورتی که تومور به دقت هدف‌گیری شده باشد و متخصص آسیب‌شناسی تجربه کافی در این زمینه داشته باشد، HEH به خوبی با بیوپسی مرکزی تشخیص داده می‌شود. با این حال، بیوپسی مرکزی می‌تواند گمراه کننده باشد، به ویژه با همانژیوم اسکلروزان و آدنوکارسینوم اسکلروزان (مانند کلانژیوکارسینوم) اما نه با آنژیوسارکوم - بافت‌شناسی همراه با ایمونوهیستولوژی، یک تشخیص ارزشمند را فراهم می‌آورد. به لحاظ نظری، در بیماران مبتلا به HEH، ویژگی تشخیص با یک نمونه بیوپسی «خوب» یا یک نمونه رزکسیون، بسیار بالا است.

### تشخیص افتراقی

به دلیل الگوهای متنوع تومور که ممکن است تقلید کننده ضایعات دیگری باشد، هشیاری متخصص آسیب‌شناسی، بسیار مهم است.<sup>۱۲</sup> تقریباً ۶۰ تا ۸۰٪ از بیماران مبتلا به HEH در ابتدا اشتباه تشخیص داده می‌شوند.<sup>۳۶و۳۷</sup> شایعترین تشخیص‌های اشتباه عبارت‌اند از: کلانژیوکارسینوم، آنژیوسارکوم، کارسینوم هیپاتوسلولر (HCC)، کارسینوم متاستاتیک و همانژیوم اسکلروزان.<sup>۱</sup> هامارتوم مخلوط، نئوپلاسم Spindle Cell، تومورهای کاذب التهابی، آدنوم مجرای صفراوی، سیروز، کارسینوم‌های همراه با تغییرات Chondromyxoid، بیماری انسداد وریدی، کارسینوم فیبرولاملار، فیروز پس از نکروز و نشانگان Budd-Chiari تشخیص‌های اشتباه کمتر شایع بودند.<sup>۳۸و۳۹</sup> برخی از نماهای دیگر برای تشخیص افتراقی عبارتند از: الگوی رشد ارتشاحی (Infiltrative) با حفظ شاخص‌های آسینار کبدی مانند نواحی پورت، تهاجم عروقی ویژه همراه با گره‌ای شدن شاخه‌های ورید پورت و وریدچه‌های انتهائی کبد؛ شناسایی سلول‌های توموری اپتلیوبیید و دندریتیک خصوصاً همراه با مجاری داخل سیتوپلاسمی (تصویر b-1) و تأخیر رنگ‌گیری برای نشانگری تمایز اپیتلیال به ویژه سیتوکراتین‌ها در صورت وجود یک یا چند مورد از این نماها، HEH باید مد نظر قرار گیرد (جدول ۶).

برانگیزد. به طور کلی از نوع ندولار، دستیابی به یک تشخیص خاص بدون انجام یک بیوپسی امکان‌پذیر نیست، زیرا یافته‌های رادیوگرافی مشابه یافته‌های بیماران دارای متاستازهای کبدی است. به نظر می‌رسد که شکل منتشر HEH معیارهای تشخیص نسبتاً ویژه‌تری دارد، هر چند که افتراق آن از کلانژیوکارسینوم، کارسینومای هیپاتوسلولر، برخی متاستازها و بیماری انسداد وریدهای کبدی می‌تواند دشوار باشد.<sup>۲۸</sup> تشخیص قطعی نیازمند یک بررسی آسیب‌شناسی بافت است. یافته‌های مثبت در تصویربرداری همراه با تابلوی ویژه‌ای از تظاهرات مانند: بروز در افراد بالغ جوان و وجود تومورهای داخل کبدی متعدد با یک وضعیت بالینی خوب، سیر آهسته بیماری و وجود کلسیفیکاسیون‌های داخل توموری، مطرح کننده HEH هستند.<sup>۲۷و۳۰</sup>

### نماهای آسیب‌شناختی - بافت‌شناختی

تشخیص قطعی HEH نیازمند بررسی‌های آسیب‌شناسی بافت است. غالباً، انجام یک بیوپسی مرکزی (Core) یا گوه‌ای (Wedge) از طریق لاپاراسکوپي برای دربرگیری نماهای ساختاری HEH، مانند مشخصات داخل عروقی کافی است.<sup>۳۱و۳۲</sup> به دلیل فقدان اطلاعات مربوط به فراوانی بیوپسی‌های مرکزی که تحت هدایت تصویری برای رسیدن به تشخیص انجام شده، نمی‌توان اظهار نظر دقیق در مورد این نوع بیوپسی‌ها نمود. با این وجود در مطالعه‌ای از Makhlof و همکارانش از ۱۳۷ بیمار، روش‌های تشخیص شامل: بیوپسی گوه‌ای (۴۶٪)، بیوپسی سوزنی مرکزی (۲۲٪)، بیوپسی گوه‌ای و سوزنی مرکزی (۲۰٪)، اتوپسی (۷٪)، رزکسیون کبد (۳٪) و هیپانکتومی کامل (۲٪) بود.<sup>۱</sup> تشخیص عمدتاً براساس شواهد ایمونوهیستوشیمی تمایز اندوتلیال (تصویر b-1) تأیید می‌شود، همچنانکه با وجود آنتی‌ژن وابسته به فاکتور VIII (در تقریباً تمامی بیماران) (تصویر c-1)، وجود CD-34 (۹۴٪) و CD-31 (۸۶٪) ثابت شد.<sup>۲۰</sup> نماهای ایمونوهیستوشیمی به صورت مفصل در متون تحقیقی توصیف شده‌اند.<sup>۳۳و۳۴-۳۶</sup>

باید خاطر نشان نمود که به رغم لزوم انجام لاپاراتومی یا لاپاراسکوپي برای بیوپسی گوه‌ای و خطر کاشت صفاقی تومور، هیچ داده‌گزارش شده‌ای در مقالات در مورد گرایش به سمت سارکوماتوز پس از آلودگی صفاقی به دست نیامد. علاوه بر این، مقالات مرور شده هیچ اطلاعاتی در مورد حساسیت و ویژگی بیوپسی‌های مرکزی به دست نمی‌دهند. این فقدان اطلاعاتی ممکن است به دلیل نادر بودن تومور و



جدول ۶- تشخیص افتراقی همانژیوماندوتلیومای اپیتلیوئید کبدی بر اساس ویژگی‌های آسیب شناسی بافت

آدنوکارسینوما (اسکلروزان)	آنژیوسارکوم	HEH بدخیم	یافته‌های هیستوپاتولوژیک
(+)	(+)	++	حفظ مسیرهای پورت
۰	۰	+	اینترا سلولار لومینا
+	+++	+++	تهاجم عروقی
++	+++	+	رشد مخرب
۰	+	+	مارکرهای آندوتلیال
+	۰	(+)۰	سیتو کراتین

HEH- نشان دهنده همانژیوماندوتلیومای اپیتلیوئید کبدی 0: عدم وجود، + = کمی، ++ = متوسط و +++ = چشمگیر است.  
\*تفاوت عمده بین HEH بدخیم و آنژیوسارکوم، تمایل بیشتر آنژیوسارکوم به داشتن یک الگوی رشد تخریبی بود.  
در HEH شاخه‌های پورت بیش از آنژیوسارکوم و آدنوکارسینوم اسکلروزان حفظ شد.

### راهبردهای درمانی

گزینه‌های درمانی برای بیماران مبتلا به بدخیمی‌های کبد عبارتند از: LRx و LTx با یا بدون آمبولیزاسیون برای Bridging، شیمی درمانی، پرتو درمانی، هورمون درمانی، سوزاندن با گرما (Thermoablation)، تزریق اتانول از طریق زیر پوست و حتی پیگیری بدون هیچ درمانی. به دلیل نادر بودن، ناهمگن بودن و داشتن پیامدهای بالینی متغیر، هیچ راهبرد به صورت عام پذیرفته شده‌ای برای درمان HEH وجود ندارد.<sup>۳۷</sup> در مجموعه‌ای منتشر شده، روش‌های درمانی به صورت واضح در ۲۸۶ بیمار ثبت شده بودند. شایعترین تدبیر درمانی: LTx در ۱۲۸ بیمار (۴۴/۸٪) و پس از آن عدم درمان در ۷۱ بیمار (۲۴/۸٪)، شیمی درمانی یا پرتو درمانی در ۶۰ بیمار (۲۱٪) و LRx در ۲۷ بیمار (۹/۴٪) بود (جدول ۷).

### رzkسیون کبد

در مجموعه‌های منتشر شده، ۹/۴٪ از بیماران تحت LRx قرار گرفتند (جدول ۷). از نظر تئوری، LRx انتخاب نخست برای درمان شفا بخش HEH است؛ با این حال در اکثر بیماران به دلیل چند مرکزی بودن ضایعات آناتومیک، امکان یک



تصویر ۲- این تصاویر رزونانس مغناطیسی (MRIs)، مقطعی از همانژیوماندوتلیومای اپیتلیوئید کبد (HEH) را نشان می‌دهند. این نمای MRI، T1-Weighted کبد، ضایعات کم شدت (Hypointense) متعدد و Typic همراه با نکروز را نشان می‌دهد (b) این نمای MRI، T1-Weighted کبد تشدید شده با ماده حاجب، کاهش تشدید ضایعات و نکروز مرکزی را نشان می‌دهد. (c) این تصویر T2-Weighted ضایعات شدت بالا (Hyperintense) و نکروز مرکزی با یک نمای هدف شکل را نشان می‌دهد.

گرفته نشده است.<sup>۴۴ و ۳۱</sup> تعداد بیماران گزارش شده‌ای که تحت LRx قرار گرفته‌اند، بالا نبود. با این وجود، هنگامی که LRx به عنوان یک روش درمانی مورد قبول انجام شد. نتایج آن رضایت‌بخش به نظر می‌رسد.<sup>۴۲</sup>

### پیوند کبد

LTx عموماً شایعترین روش درمانی (۴۴/۸٪) است (جدول ۷). LTx برای بدخیمی کبد همچنان مورد بحث است، زیرا HCC و کلانژیوکارسینوما با میزان‌های عود بالایی پس از LTx همراه هستند<sup>۴۵</sup> و نیز به دلیل کمبود اعضاء اهدایی در دهه گذشته میزان مرگ بیمارانی که در فهرست انتظار LTx قرار داشتند، بالا بوده است. در دهه ۱۹۹۰، Pichlmayr و همکارانش، سه گروه از بدخیمی‌های کبدی را براساس پیامدهای بیمار پس از LTx تعریف کردند. LTx در بین اندیکاسیون‌های مطلوب برای LTx قرار داشت. سایر اعضای این گروه از بدخیمی‌ها عبارتند از: کارسینومای فیبرولاملا، هپاتوبلاستوما، آدنوم متعدد مراحل I و HCC II، تومورهای اتفاقی (Incidentaloma) و متاستازهای کبدی از کارسینوماهای اندوکربین.<sup>۴۶</sup> علاوه بر این بهبود پیامدهای بالینی پس از LTx در دهه گذشته، حمایت‌های بیشتری را به نفع انجام LTx به عنوان یک درمان شفا بخش برای HEH فراهم آورده است.<sup>۴۲</sup> امید به زندگی بیماران مبتلا به HEH بالقوه خوب است؛ بنابراین بیماری خارج کبدی محدود نباید به عنوان یک کنتراندیکاسیون مطلق برای LTx در نظر گرفته شود.<sup>۴۳ و ۴۱</sup> لازم به ذکر است که برخی از صاحب‌نظران براساس گزارشاتی از یک میزان بقاء پنج ساله بین ۵۰ تا ۷۱٪ در بیماران مبتلا به HEH که تظاهرات خارج کبدی داشتند و تحت LTx قرار گرفته بودند، از LTx در موارد وجود درگیری خارج کبدی حمایت کرده‌اند.<sup>۳۶ و ۳۷ و ۴۰ و ۴۳ و ۴۵</sup> درمان کمکی برای بیشتر ضایعات خارج کبدی، شیمی درمانی بود. بقاء بدون بیماری طولانی مدت پس از LTx در بیمارانی که در زمان تشخیص یک بیماری منتشر داشتند گزارش شده است. اما از سوی دیگر در برخی از بیمارانی که بیماری محدود به کبد دارند، عود سریع و متاستاز پس از LTx ایجاد شد.<sup>۳۱ و ۴۲ و ۴۴</sup> بنابراین به نظر می‌رسد که اختصاص یک کبد اهدائی به آن دسته از بیماران مبتلا به HEH که درگیری خارج کبدی دارند، غیر منطقی باشد. از سوی دیگر، درگیری علامت‌دار قابل توجه همراه با بیماری باقیمانده خارج کبدی نسبتاً پایدار نیز با LTx دیده شده است.<sup>۴۵</sup>

رزکسیون آنکولوژیک وجود ندارد. رزکسیون تسکینی (Palliative) به عنوان یک روش درمانی مورد قبول نیست، زیرا این تومورها بعد از LRx رفتارهای تهاجمی از خود نشان می‌دهند.<sup>۴۱ و ۴۰</sup> اگر چه تجربه بالینی با رزکسیون تومور رضایت‌بخش است،<sup>۴۲</sup> برخی از نویسندگان تمایلی به انجام LRx برای بیماران یا بیماری به طور آشکار قابل رزکسیون ندارند.<sup>۴۲</sup> تجربه رزکسیون موضعی بر اساس گزارش Ben-Haim و همکارانش ناامید کننده بوده است. بر اساس تجربه آنها یک توضیح احتمالی برای رفتار تهاجمی تومور بعد از رزکسیون ممکن است واکنش سلول‌های توموری به عوامل رشد هپاتوتروفیک باشد که موجب پیشبرد بازسازی کبد می‌شود. افزونی نسبی آنتی‌ژن‌های خاص در داخل سلول توموری ممکن است از این نظریه حمایت کند.<sup>۴۲</sup>

جدول ۷- روش‌های درمانی مختلف در ۲۸۶ بیماری که داده‌های مربوط به روش‌های درمانی در آنها به اندازه کافی ثبت شده بود.

پیامد	تعداد بیماران	درصد
<b>پیوند کبد</b>		
موارد زنده	۷۸	٪۶۱
موارد فوت شده	۲۳	٪۱۸
موارد نامشخص	۲۷	٪۲۱
<b>رزکسیون کبد</b>		
موارد زنده	۲۱	٪۷۸
موارد فوت شده	۱	٪۴
موارد نامشخص	۵	٪۱۸
<b>کموترابی و / رادیوترابی</b>		
موارد زنده	۳۵	٪۵۸
موارد فوت شده	۲۵	٪۴۲
موارد نامشخص	۰	٪۰
<b>بدون مداخله</b>		
موارد زنده	۲۸	٪۲۸
موارد فوت شده	۴۲	٪۴۲
موارد نامشخص	۱	٪۱

پیامد نهایی (بقا یا مرگ) برای ۲۵۳ بیمار که تحت درمان‌های مختلفی قرار گرفتند، گزارش شد.

در مقابل، گسترش خارج کبدی در زمان LRx، رابطه‌ای با بقاء ندارد و به عنوان یک کنتراندیکاسیون برای جراحی در نظر

یک HEH متاستاتیک منتشر به صورت موفقیت آمیزی به تأخیر افتاده است.<sup>۹۴</sup>

آمبولیزاسیون شیمیائی از طریق شریان (TACE) ممکن است یک مداخله موقت معتبر برای بیماران مبتلا به HEH که ضایعات کبدی پیشرفته دارند و منتظر LTx هستند، باشد.<sup>۴۷</sup> شیمی درمانی داخل شریان با امولسیون میتومایسین و Lipiodol یا با ترکیبی از ۵- فلوروپوراسیل، میوتابیسین و Doxorubicin در یک مطالعه در اواخر دهه ۱۹۸۰ به کار رفت. در آن مطالعه، ۵ بیمار این درمان را دریافت کردند. چهار بیمار پس از ۲۵ تا ۸۰ ماه پیگیری زنده بودند و در دو بیمار اندازه تومور کاهش یافته بود.<sup>۲۳</sup> علاوه بر اینها به یک بیمار ذرات ژلاتین اسفنجی قابل جذب تجویز شد و بیمار دیگر نیز ایمنی درمانی سیستمیک با اینترلوکین-۲ دریافت کردند. هر دو بیمار در زمان گزارش های مربوطه زنده بودند. تا این تاریخ، هیچ گزارشی از کاربرد مواد آمبولیزاسیون جدید مانند Microspheres در دسترس نیست.

Leonardou و همکارانش، از شیمی درمانی برای درمان یک بیمار مبتلا به HEH که متاستازهای استخوانی داشت، استفاده کرد، هر چند که گزارش آنها هیچ داده بیشتری را در مورد نوع یا میزان اثربخشی رژیم های شیمی درمانی مورد استفاده، فراهم نیاورد.<sup>۴۹</sup> در یک گزارش مورد همکارانش، زن ۴۹ ساله ای را توصیف کردند که شیمی درمانی شده بود و پس از ۵ سال زنده بود، هر چند که اندازه ندول های ریوی و کبدی وی افزایش یافته بود.<sup>۱۷</sup> در مورد دیگری، یک بیمار ۳۳ ساله که در ابتدا به اشتباه کلاژیوکارسینوما تمایز یافته تشخیص داده شده بود، تحت شیمی درمانی قرار گرفت. رژیم درمانی حاوی Doxorubicin، ۵ فلوروپوراسیل و وین کریستین بود.<sup>۵۰</sup> بیمار با وجود داشتن یک تومور اولیه ۱۰ ساله پس از تشخیص، بدون علامت بود. از Doxorubicin برای بیمار مبتلا به HEH دیگری که درگیری خارج کبدی طحال و صفاق داشت، استفاده شد؛ پس از سه دوره درمان یک پسرفت قابل توجه هم در تعداد و هم در اندازه تومورها در کبد و طحال دیده شد.<sup>۵۱</sup> در بیمار دیگر از ترکیبی از Epirubicin و Dacarbazine برای درمان HEH با متاستاز به پرده جنب و استخوان ها استفاده شد.<sup>۵۲</sup> این رژیم در کنترل بیماری منتشر، موفق نبود. گزارش دیگری در مورد یک بیمار مبتلا به HEH که شیمی درمانی با ۵- فلوروپوراسیل از طریق پمپ انفوزین داخل شریانی گرفته بود، یک کاهش توده توموری و بهبود علامتی را نشان داد.<sup>۵۳</sup> اینترفرون a-2b به عنوان یک رژیم شیمی درمانی

سرانجام به دلیل محدود بودن تعداد بیماران مبتلا به HEH که با وجود یک درگیری خارج کبدی تحت LTx قرار گرفتند، برآورد هرگونه نتایج قابل اثباتی از نظر آماری در مورد بقاء بیمارانی که با یا بدون درگیری خارج کبدی اشکال مختلفی از درمان را دریافت کردند، ناممکن بود. براساس دیدگاه نویسندگان این وضعیت دشوار می تواند در کارآزمایی های چند مرکزی و آینده نگر آتی مورد توجه قرار گیرد. به دلیل پیش آگهی غیرقابل پیش بینی بیماران مبتلا به HEH می توان چنین فرض کرد که ممکن است زیر شاخه های تعریف نشده ای با امکان پیشرفت و عودهای متفاوت وجود داشته باشد. از سوی دیگر، میزان های بقاء نامطلوب گزارش شده پس از LTx برای بیماران مبتلا به سایر بدخیمی های اولیه کبد و بقاء طولانی مدت مشاهده شده در موارد عدم درمان در بیماران مبتلا به HEH، منجر به بحث هایی در بین صاحب نظران در خصوص تصمیم گیری برای انجام LTx شده است.<sup>۳۹</sup> از اهداکننده زنده ممکن است به عنوان یک راه حل ویژه در بیماران کاملاً برگزیده مانند آنهایی که درگیری هر دو لوب بدون تظاهرات خارج کبدی دارند، قابل دفاع باشد زیرا در این موارد مخزن اهداء حفظ می شود و مشکل کمبود عضو مرتفع می شود. تا این تاریخ سه بیمار تحت LTx از اهداکننده زنده برای HEH قرار گرفته اند. بیمار نخست یک زن ۳۶ ساله بود که یک نیمه کبد از خواهرش دریافت کرده بود.<sup>۴۷</sup> این بیمار یک سال پس از پیوند به دلیل هیپرتانسیون پورت و اسپلنومگالی تحت آناستوموز Proximal-Splenorenal و اسپلنکتومی قرار گرفت. در سال سوم پس از پیوند، او بدون عود بود. بیمار دوم یک زن ۲۹ ساله بود که توسط Langreher و همکارانش گزارش شده بود.<sup>۳۷</sup> در ماه سیزدهم پیگیری، او به سرکار خود بازگشته بود و هیچ شواهدی از عود تومور نداشت. بیمار سوم یک خانم ۳۲ ساله بود که توسط گروه ما گزارش شده بود.<sup>۴۲</sup> پس از ۲۴ ماه پیگیری او خوب و بدون شواهدی از عود بود. به طور کلی چنانچه امکان داشتن یک اهداکننده برای یک بیمار مبتلا به HEH وجود داشته باشد، امکان دستیابی به یک پیامد بالینی خوب پس از LTx به ویژه در مراکز پیوند پرکار وجود دارد.

### شیمی درمانی، پرتودرمانی و سایر درمان ها

تقریباً ۲۱٪ از بیماران، دست کم یکی از روش های شیمی درمانی (سیستمیک یا ناحیه ای) و یا پرتودرمانی را دریافت کردند (جدول ۶). گزارش شده که با تجویز تالیدومید، پیشرفت

### پیامد بالینی

در زمان گزارش، ۱۳۷ بیمار (۴۵/۷٪) صرف نظر از روش‌های درمان‌شان، درگیری توموری داشتند و ۱۶۳ بیمار (۵۴/۳٪) بدون تومور بودند. شایعترین مناطق درگیری، کبد (۲۷/۷٪)، ریه (۱۷٪)، صفاق (۹٪)، گره‌های لنفاوی شکم (۶٪)، استخوان (۵/۷٪) و طحال (۴٪) بودند (جدول ۸).

جدول ۸- درگیری تومور در بیماران مبتلا به همانژیوم تلیومی ایپیلیوید کبد (n=137 نفر از 300 بیمار دارای اطلاعات قابل دسترسی) در زمان آخرین پیگیری

درگیری تومور در زمان گسترش	تعداد بیماران	درصد
بدون درگیری	۱۶۳	۵۴/۳٪
کبد	۸۳	۲۷/۷٪
ریه، پلور	۵۷	۱۹٪
پریتونئوم، مزانترا	۲۷	۹٪
گره‌های لنفاوی شکمی، رترو پریتونئوم	۲۰	۶/۷٪
استخوان	۱۷	۵/۷٪
طحال	۱۲	۴٪
مدیاستن، گره‌های لنفاوی مدیاستن	۱۰	۳/۳٪
قلب، پریکارد	۷	۲/۳٪
دیافراگم	۳	۱٪
دیگر موارد	۱۶	۵/۳٪
موارد ناشناخته	۱۱	۳/۷٪

بیماران ممکن است در زمان تشخیص بیش از یک ناحیه درگیر داشته‌اند.

سایر مناطق کمتر شایع به ترتیب نزولی عبارتند از: پرده جنب، مدیاستن، گره‌های لنفاوی مدیاستن، قلب، دیافراگم، پریکارد، پشت صفاق، دیواره پیشین شکم، کلیه، مغز، پانکراس، لگن، رحم، پستان، غده تیروئید، معده، کیسه صفرا، گره‌های لنفاوی گردن و تخمدان. تعداد ۱۱ بیمار (۳/۷٪) درگیری در مناطق غیراختصاصی داشتند. به دلیل تنوع بیماران گزارش شده در مقالات به چاپ رسیده، برآورد یک میزان بقای کلی برای HEH به دلیل متفاوت بودن روش‌های درمانی بسیار دشوار بود. Yokoyama و همکارانش میزان‌های بقا ۱ ساله، ۳ ساله و ۵ ساله به ترتیب ۸۸٪، ۷۳٪ و ۴۸٪ را در ۸ بیمار که تحت LTx قرار گرفتند، گزارش کردند.<sup>۵۷</sup> ۷ نفر از ۲۱ بیمار در مجموعه Peno دچار عود شدند و میزان‌های بقا دو ساله و پنج ساله پس از پیوند به ترتیب ۸۲٪ و ۴۳٪ بود. اغلب عودها پس

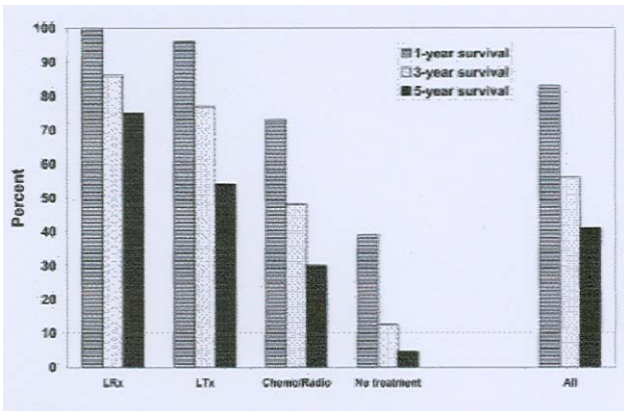
کمکی پس از LTx در زمینه بیماری خارج کبدی علامت‌دار در یک زن ۲۱ ساله مورد استفاده قرار گرفت و منجر به پسرقت بسیار چشمگیر بیماری خارج کبدی و بهبود علائم شد.<sup>۵۴</sup> اگر چه این بیمار به دلیل رد پیوند ناشی از اینترفرون فوت کرد، تأثیر اینترفرون a-2b بر سیر HEH خارج کبدی قابل توجه بود.

چهار بیمار، پرتودرمانی مجزا برای درمان HEH گرفتند،<sup>۳۳،۳۵</sup> اما در گزارش‌ها به جزئیات دوزهای مورد استفاده هیچ اشاره‌ای نشده است. اگر چه سه بیمار در زمان گزارش‌ها زنده بودند، تعیین اثربخشی این روش درمانی دشوار بود. بیشتر پروتو درمانی به صورت ترکیبی با شیمی درمانی مورد استفاده قرار گرفتند. Kim و همکارانش از پرتودرمانی برای درمان گسترش وسیع ریوی بدون هیچ موفقیتی استفاده کردند.<sup>۳۵</sup> در برخی از بیماران، استفاده از لیگاسیون شریان کبدی به عنوان یک درمان تسکینی بدون موفقیت قابل توجهی گزارش شده است.<sup>۱۲</sup> تجربه شیمی درمانی سیستمیک یا موضعی ناحیه‌ای (Loco-Regional)، TACE و پرتو درمانی محدود و متنوع است. به طور معمول این درمان‌ها به ویژه به عنوان درمان خط اول ارزش محدودی دارند.<sup>۱۲، ۴۷، ۴۹ و ۵۶</sup> بنابراین ارزیابی اهمیت شیمی درمانی و یا پرتودرمانی عمدتاً به دلیل فقدان روش‌های درمانی یک دست و داده‌های جمع‌آوری شده به صورت آینده‌نگر دشوار است.

### عدم درمان

در مطالعه حاضر تقریباً ۲۵٪ از بیماران هیچ درمانی را در طول دوره بیماری‌شان دریافت نکردند (جدول ۷). در زمان گزارش بیش از ۵۰٪ از این بیماران فوت کرده بودند. نکته قابل توجه آن است که چندین گزارش از بقای طولانی مدت در موارد HEH پایدار بدون هیچ درمانی وجود دارد. برای مثال گزارشی از یک بیمار وجود داشت که پس از ۲۷ سال زنده بود.<sup>۱</sup> در یک بیمار نیز پسرقت بالینی تومور پس از ۱۰ سال گزارش شده است.<sup>۳۲</sup> از سوی دیگر، یک بیمار دو هفته پس از تشخیص، فوت کرد که این نشان دهنده پیش‌آگهی غیرقابل پیش‌بینی HEH است که در برخی از موارد قابلیت تهاجمی شدن دارد. تاکنون، شناسایی قابل اطمینان آن دسته از بیماران مبتلا به HEH که توده غیرتهاجم دارند و در نظر گرفتن یک راهبرد «عدم درمان» و «صبر و مشاهده» برای آنها، ناممکن بوده است.

که هیچ درمانی نگرفتند، به میزان چشمگیری به ترتیب تا ۳۰٪ و ۴/۵٪ کاهش یافت (تصویر ۳).

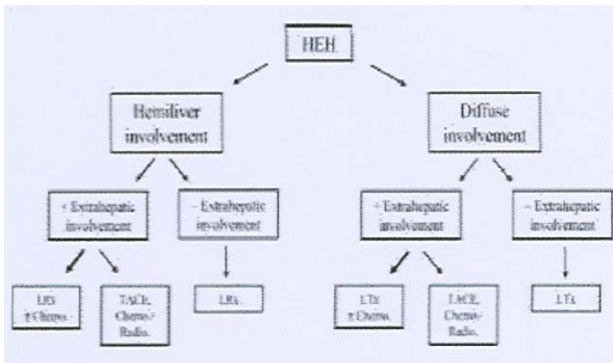


تصویر ۳- این نمودار میله‌ای، بقاء کلی یک ساله، سه ساله و پنج ساله بیمارانی که پس از روش‌های درمانی مختلف زنده مانده بودند را نشان می‌دهد. LTx نشان دهنده پیوند کبد، LRx رزکسیون کبد و Chemo/Radio شیمی درمانی و یا پرتودرمانی است.

اگر چه نتایج LRx خوب بوده، باید توجه داشت که HEH در اغلب بیماران، قابل رزکسیون نیست زیرا ماهیت این تومور به نحوی است که تمایل به درگیری منشتر کبد دارد. از بین بیمارانی که شیمی درمانی یا پرتو درمانی شدند، ۵۸٪ در زمان یک میانگین پیگیری ۴۳ ماهه زنده ماندند و ۴۲٪ با یک میانگین پیگیری ۲۶ ماه فوت کردند. ۴۰٪ از بیمارانی که هیچ نوع درمانی نگرفتند، پس از یک میانگین پیگیری ۳۲ ماهه، زنده ماندند؛ با این حال ۶۰٪ از بیماران پس از به طور متوسط ۸ ماه فوت کردند. این نکته قابل توجه است که در برخی از بیمارانی که هیچ درمانی دریافت نکردند، یک کاهش در اندازه تومور و پسرفت خودبخودی ضایعات نیز گزارش شد. دلایل زیر ممکن است توضیحی برای این پدیده باشند: ۱- همگام با انفیلتراسیون و تخریب پارانشیم کبد به وسیله ندول‌های توموری، فیبروز پیشرونده رخ می‌دهد که منجر به قطع جریان خون سلول‌های نئوپلاسمی می‌شود، ۲- رشد تومور در سیستم‌های وریدی پورت و هپاتیک موجب محرومیت بیشتر سلول‌های نئوپلاسمی از اکسیژن و مواد غذایی می‌شود،<sup>۱</sup> و ۳- سیستم ایمنی بیمار ممکن است رشد تومور را محدود یا سرکوب کند، نکرور تومور بر اساس شواهد موجود با یک پیامد نامطلوب رابطه دارد (هرچند بدون معنای آماری)، در حالیکه نشانگرهای شاخص تهاجم بیولوژیک مانند: ناهنجاری هسته‌ای (Nuclear Atypia)، نفوذ در کپسول و تعداد میتوزها، مطابق

از گذشت دو سال از پیوند کبد رخ دادند.<sup>۴۵</sup> Pichlmayr و همکارانش گزارش کردند که میزان بقاء بیماران مبتلا به بدخیمی‌های کبدی اولیه‌ای که یک پیامد مطلوب داشتند از جمله HEH، هپاتوبلاستوما و سیت آدنوکارسینوم، تقریباً ۵۵٪ بود.<sup>۴۶</sup> Madariaga و همکارانش در یک بررسی از ۱۶ بیمار پس از LTx، میزان‌های بقاء یک ساله، سه ساله و پنج ساله به ترتیب ۸۱/۳٪، ۶۸/۸٪ و ۶۰/۲٪ را گزارش کردند. ۴۵٪ در آنالیز Lauffer و همکارانش از ۱۰۰ بیمار با HEH ثابت شده میزان بقاء پنج ساله برای تمامی بیماران چه آنهایی که درمان شده بودند و چه افرادی که درمان نشده بودند، ۵۵/۵٪ بود.<sup>۱۲</sup> میزان عود در مجموعه Ben-Haim و همکارانش که شامل ۱۱ بیمار بود که تحت روش‌های درمانی مختلف قرار گرفته بودند، ۲۷٪ بود.<sup>۴۲</sup> میزان بقاء پس از LTx برای بیماران مبتلا به HEH که بیماری مرحله IV A داشتند، در مقایسه با بیمارانی که HCC در همان مرحله داشتند، مطلوب‌تر بود.<sup>۴۵</sup> به طور طبیعی، سه علت اصلی برای عود تومور و شکست درمان پس از LTx وجود دارد که باید برای بهبود بیشتر پیامدهای بالینی در نظر گرفته شوند؛ خطا در ارزیابی‌های پیش از پیوند، تشدید رشد تومور تحت درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی و فقدان درمان‌های ضد سرطان مؤثر پس از جراحی.<sup>۵۷</sup> در سال‌های اخیر، نتایج مقدماتی امیدبخش از بیماران مبتلا به بدخیمی‌های کبدی که تحت LTx قرار گرفتند و برای سرکوب ایمنی، Sirolimas دریافت کردند، منتشر شده است.<sup>۵۸ و ۴۸</sup>

در آنالیز حاضر، داده‌های مربوط به بقاء برای ۲۵۳ بیمار در دسترس بود (جدول ۷). در بین ۱۰۱ بیماری که تحت LTx قرار گرفتند و داده‌های پیگیری قابل دسترس داشتند، ۷۷٪ در یک میانگین مدت پیگیری ۴۵ ماه زنده بودند. در حالی که ۲۳٪ از بیمارانی که یک میانگین پیگیری ۴۱ ماهه داشتند، در زمان ارائه گزارش، فوت کرده بودند. میزان بقاء برای تمامی بیماران پس از LRx با یک میانگین مدت مشاهده ۳۸ ماه در بیمارانی که باقی ماندند و یک میانگین ۱۵ ماهه در بیمارانی که فوت کردند، ۹۵٪ بود. درصد کلی بیمارانی که زنده ماندند، چه آنهایی که نوعی از درمان را دریافت کردند و چه افرادی که تحت هیچ درمانی قرار نگرفتند، پس از یک، سه و پنج سال به ترتیب ۸۳/۴٪، ۵۵/۸٪ و ۴۱/۱٪ بود (تصویر ۳). درمان‌های جراحی (LRx و LTx) بهترین میزان‌های بقاء را با میزان‌های بقاء پنج ساله به ترتیب ۵۴/۵٪ و ۷۵٪ داشتند. میزان‌های بقاء برای بیمارانی که شیمی درمانی / پرتو درمانی شدند و بیمارانی



تصویر ۴- این یک الگوی درختچه‌ای ترسیمی و پیشنهادی از راهبردهای درمانی برای بیماران مبتلا به هماتزیوناندوتلیومیای اپیتلوئید کبد HEH است. + = با - = بدون LRx = رزکسیون کبد Chemo = شیمی درمانی TACE = آمبولیزاسیون شیمیائی از طریق شریان Redio = پرتو درمانی LTx = پیوند کبد

نتیجه آنکه، تصمیم‌گیری در مورد یک راهبرد درمانی برای HEH باید متناسب برای هر بیمار باشد و در این موارد، سرعت اختصاصی پیشرفت، شدت علائم و نشانه‌ها و پاسخ به سایر روش‌های درمانی ممکن است عوامل تعیین‌کننده مهمی برای تصمیم‌گیری باشند. به دلیل فقدان کارآزمایی بالینی تصادفی، در حال حاضر نمی‌توان نقش قطعی روش‌های درمانی پیش از این توصیف شده را تعیین کرد. از سویی دیگر، از آنجایی که HEH یک بیماری نادر است، ممکن است انجام کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر تصادفی، امکان‌پذیر نباشد. طراحی یک پایگاه داده‌های سراسری که حاوی تمامی داده‌ها در مورد بیماران مبتلا به HEH (صرف نظر از درمان شان) باشد، قویاً پیشنهاد می‌شود. شاید با چنین پایگاه داده‌ای، مسیر طبیعی و نقش‌های روش‌های درمانی مختلف بهتر مشخص شود.

گزارشات ارتباطی با پیامدهای بالینی ندارند.<sup>۱</sup> اگرچه تومور می‌تواند به اعضای دیگر انتشار یابد، به نظر نمی‌رسد که انتشار نئوپلاستی تأثیری بر پیش‌آگهی داشته باشد، همان‌گونه که پیش از این ثابت شده بود.<sup>۲۰</sup> در این مورد، سیر طبیعی غیرقابل پیش‌بینی و پیش‌آگهی HEH، تعیین یک همبستگی بین درجه‌بندی مورفولوژیک یا مرحله بندی بالینی و پیش‌آگهی را دشوار می‌سازد.<sup>۲۱،۲۲</sup>

بر اساس آنالیز ما و داده‌های در دسترس، ما برای درمان بیماران مبتلا به HEH یک رویکرد الگوریتمی را پیشنهاد می‌کنیم (تصویر ۴). پس از تأیید از طریق آسیب‌شناسی بافت، نحوه درگیری کبد و وجود یا عدم وجود درگیری خارج کبدی، عوامل اصلی در تصمیم‌گیری برای انتخاب یک روش درمانی هستند. در موارد قابل رزکسیون بدون درگیری خارج کبدی، می‌توان بیماران را به عنوان انتخاب اول درمان تحت LRx قرار داد. راهبرد درمانی برای موارد وجود درگیری خارج کبدی، بسیار مورد بحث است و از داده‌های در دسترس نمی‌توان بطور دقیق بهترین درمان را تعیین کرد. در موارد وجود درگیری خارج کبدی، صرف نظر از اینکه بیمار تحت LRx قرار گیرد یا خیر، ممکن است شیمی‌درمانی کمکی مدنظر قرار گیرد. در بیمارانی که درگیری وسیع کبدی دارند، یک هپاتکتومی کامل با LTx بهترین انتخاب درمانی است. درگیری خارج کبدی، ردکننده LTx نیست. اگرچه انجام شیمی‌درمانی در این وضعیت مورد سؤال است. ممکن است این درمان، رشد خارج کبدی تومور را کنترل کند. این نکته قابل توجه است که سیر بالینی HEH متغیر است و از یک بیماری مطلوب با بقاء طولانی حتی بدون درمان تا یک بیماری سریعاً پیش‌رونده با یک پیش‌آگهی وخیم متفاوت است.

**Abstract:**

## **Primary Malignant Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma**

### **A Comprehensive Review of the Literature with Emphasis on the Surgical Therapy**

*Mehrabi. A. MD<sup>\*</sup>, Kashfi. A. MD<sup>\*</sup>, Fonouni. H.R. MD<sup>\*</sup>, Schemmer. P. MD<sup>\*</sup>, Schmied B.M, MD<sup>\*</sup>,  
Hallscheidt P. MD<sup>\*\*</sup>, Schirmacher P. MD<sup>\*\*\*</sup>, Weitz J. MD<sup>\*</sup>, Friess H. MD<sup>\*</sup>,  
Buchler. M.W. MD<sup>\*</sup>, Schmidt. J. MD<sup>\*</sup>*

**Introduction & Objective:** Malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma (HER) is a rare malignant tumor of vascular origin with unknown etiology and a variable natural course. The authors present a comprehensive review of the literature on HER with a focus on clinical outcome after different therapeutic strategies.

**Materials & Methods:** All published series on patients with HEH (n = 434 patients) were: analyzed from the first description in 1984 to the current literature. The reviewed parameters included demographic data clinical manifestations, therapeutic modalities, and clinical outcome.

**Results:** The mean age of patients with HER was 41.7 years and the male-to-female ratio was 2:3. The most common clinical manifestations were right upper quadrant pain, hepatomegaly, and weight loss. Most patients presented with multifocal tumor that involved both lobes of the liver. Lung peritoneum, lymph nodes, and bone were the most common sites of extrahepatic involvement at the time of diagnosis. The most common management has been liver transplantation (LTx) (44.8% of patients), followed by no treatment (24.8% of patients), chemo-therapy or radiotherapy (21% of patients), and liver resection (LRx) (9.4% of patients). The 1-year and 5-year patient survival rates were 96% and 54.5%, respectively, after LTx; 39.3% and 4.5%, respectively; after no treatment, 73.3% and 30%, respectively, after chemotherapy or radiotherapy; and 100% and 75%, respectively, after LRx.

**Conclusions:** LRx has been the treatment of chosen in patients with resectable HER. LTx has been proposed as the treatment of choice because of the hepatic multicentricity of HEH. In addition, LTx is an acceptable option for patients, who have HEH with extrahepatic manifestation. Highly selected patients may be able to undergo living-donor LTx, preserving the donor pool. The role of different adjuvant therapies for patients with HEH remains to be determined.

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

<sup>\*</sup> Department of General, Visceral, and Transplant Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

<sup>\*\*</sup> Department of Radiology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

<sup>\*\*\*</sup> Department of Pathology, 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; 85: 562-582.
2. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982; 50: 970-981.
3. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioalveolar tumor. *Am J Pathol*. 1975; 78: 6a-7a.
4. Corrin B, Manners B, Millard M, et al. Histogenesis of the so-called "intravascular bronchioalveolar tumour." *J Pathol* 1979; 128: 163-167.
5. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol* 1984; 15: 839-852.
6. Herd M, Cosimi AB. Liver transplantation for malignancy. *Oncologist*. 2005; 10: 269-281.
7. Tiu CM, Chou YH, Wang HT, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of spleen with intrasplenic metastasis: ultrasound and computed-tomography appearance. *Comput Med Imaging Graph*. 1992; 16: 287-290.
8. Weiss SW; Ishak KG, Dail DH, et al. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol*. 1986; 3: 259-287.
9. Marchiano D, Fisher F, Hofstetter S. Epithelioid hemangioendothelioma of the heart with distant metastases. A case report and literature review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1993; 34: 529-533.
10. Ellis GL, Kratochvil FJ 3rd. Epithelioid hemangioendothelioma of the head and neck: a clinicopathologic report of twelve cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986; 61: 61-68.
11. Lee KC, Ng WF, Chan JK. Epithelioid hemangioendothelioma presenting as a gastric polyp. *Histopathology*. 1988; 12: 335-337.
12. Lauffer JM, Zimmennann A, Krahenbuhl L, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. A rare hepatic tumor. *Cancer*. 1996; 78: 2318-2327.
13. Dean PJ, Haggitt RC, O'Hara CJ. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver in young women. Relationship to oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol*. 1985; 9: 695-704.
14. Darras T, Moisse R, Colette JM. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *J Belg Radiol*. 1988; 71: 722-723.
15. De Man RA, Bac DJ, van Blankenstein M, et al. Sterile necrosis of the liver due to primary epithelioid hemangioendothelioma presenting as fever of undetermined origin. *Neth J Med*. 1994; 45: 25-29.
16. Soslow RA, Yin P, Steinberg CR, et al. Cytopathologic features of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Diagn Cytopathol*. 1997; 17: 50-53.
17. Banerjee B, Rennison A. Epithelioid hemangioendothelioma of liver: a vascular tumour easily mistaken for metastatic carcinoma on ultrasound imaging. *Br J Radiol*. 1992; 65:611-613.
18. Terada T, Nakanurna Y, Hosono M, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver in primary biliary cirrhosis. A case report. *Acta Pathol Jpn*. 1989; 39: 607-611.
19. Hayashi Y, Inagaki K, Hirota S, et al. Epithelioid hemangioendothelioma with marked liver deformity and secondary Budd-Chiari syndrome: pathological and radiological correlation. *Pathol Int*. 1999; 49: 547-552.
20. d'Annunzio M, Piovanello P, Carlini P, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: case report and review of the literature. *Transplant Proc*. 2002; 34: 1248-1251.
21. Fukayama M, Nihei Z, Takizawa T, et al. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver, spreading through the hepatic veins. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984; 404: 275-287.
22. Radin DR, Craig JR, Colletti PM, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology*. 1988; 169: 145-148.
23. Furui S, Itai Y, Ohtomo K, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of five cases. *Radiology*. 1989; 171: 63-68.
24. Lyburn ID, Torreggiani WC, Harris AC, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: sonographic, cr, and MR imaging appearances. *AIR Am J Roentgenol*. 2003; 180: 1359-1364.
25. Miller WJ, Dodd GD 3rd, Federle MP, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: imaging findings with pathologic correlation. *AIR Am J Roentgenol*. 1992; 159: 53-57.
26. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34: 463-471.
27. Van Beers B, Roche A, Mathieu D, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: MR and CT findings. *J Comput Assist Tomogr*. 1992; 16: 420-424.
28. Ros LH, Fernandez L, Villacampa VM, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: characteristics on magnetic resonance imaging: case report. *Can Assoc Radiol J*. 1999; 50: 387-389.
29. Kehagias DT, Mouloupoulos LA, Antoniou A, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: MR imaging findings. *Hepatology*. 2000; 47: 1711-1713.
30. Gianni W, De Vincentis G, Graziano P, et al. Scintigraphic imaging of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Digestion*. 1997; 58: 498-500.



31. 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; 13: 999-1008.
32. Otrrock ZK, Al-Kutoubi A, Kattar MM, Zaatari G, Soweid A. Spontaneous complete regression of hepatic epithelioid haemangioendothelioma. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 439-441.
33. Dietze O, Davies SE, Williams R, et al. Malignant epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathological and histochemical study of 12 cases. *Histopathology.* 1989; 15: 225-237.
34. Taeye C, Holzhausen H, Gunter G, et al. [Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a very rare tumor in children.] *Pathologie.* 1999; 20: 345-350.
35. Kim JH, Lee BB, Kim S, et al. A case of hypertrophic osteoarthropathy associated with epithelioid hemangioendothelioma. *J Korean Med Sci.* 2004; 19: 484-486.
36. Demetris AI, Minervini M, Raikow RE, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: biological questions based on pattern of recurrence in an allograft and tumor immunophenotype. *Am J Surg Pathol.* 1997; 21: 263-270.
37. Langrehr JM, Petersen I, Pfitzmann R, et al. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Results of surgical treatment strategies. *Chirurg.* 2005; 76: 1161-1167.
38. Ferrell L. Malignant liver tumors that mimic benign lesions: analysis of five distinct lesions. *Semin Diagn Pathol.* 1995; 12: 64-76.
39. Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Fruhauf NR, et al. Hemangioendothelioma of the liver associated with a solitary extrahepatic lesion. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 436-438.
40. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery.* 1991; 110: 726-734.
41. Lerut JP, Orlando G, Sempoux C, et al. Hepatic haemangioendothelioma in adults: excellent outcome following liver transplantation. *Transpl Int.* 2004; 17: 202-207.
42. Mehrabi A, Kashfi A, Schemmer P, et al. Surgical treatment of primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Transplantation.* 2005; 80: S109-S112.
43. Ben-Haim M, Roayaie S, Ye MQ, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: 526-531.
44. Marino IR, Todo S, Tzakis AG, et al. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer.* 1988; 62: 2079-2084.
45. Madariaga JR, Marino M, Karavias DD, et al. Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol.* 1995; 2: 483-487.
46. Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology.* 1994; 20: 335-40S.
47. Simpson ND, Ahmed AM, Simpson PW, et al. Living donor liver transplantation in a patient with hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37: 349-350.
48. Golling M, Becker T, Broelsch C, et al. Consensus recommendations for sirolimus in liver transplantation. *Z Gastroenterol.* 2004; 42: 1333-1340.
49. Leonardou P, Semelka RC, Mastropasqua M, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. MR imaging findings. *Magn Reson Imaging.* 2002; 20: 631-633.
50. Morris IE, Malatjalian DA, Bodurthra A, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a report of two cases. *Can J Gastroenterol.* 1993; 7: 530-534.
51. Idilman R, Dokmeci A, Beyler AR, et al. Successful medical treatment of an epithelioid hemangioendothelioma of liver. *Oncology.* 1997; 54: 171-175.
52. Gambacorta M, Bonacina E. Epithelioid hemangioendothelioma: report of a case diagnosed by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 1989; 5: 207-210.
53. Holley MP, Cuschieri A. Epithelioid haemangioendothelioma of the liver: objective response to hepatic intra-arterial 5-FU. *Bur J Surg Oncol.* 1989; 15: 73-78.
54. Kayler LI, Merion RM, Arenas ID, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver disseminated to the peritoneum treated with liver transplantation and interferon alpha-2B. *Transplantation.* 2002; 74: 128-130.
55. Fedeli G, Certo M, Cannizzaro O, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: report of two cases. *Ital J Gastroenterol.* 1991; 23: 261-263.
56. Hung CF, Ieng LB, Lee WC, et al. Liver transplantation for epithelioid hemangioendothelioma. *Transplant Proc.* 1998; 30: 3307-3309.
57. Yokoyama I, Todo S, Iwatsuki S, et al. Liver transplantation in the treatment of primary liver cancer. *Hepatogastroenterology.* 1990; 37: 188-193.
58. Fung I, Kelly D, Kadty Z, et al. Immunosuppression in liver transplantation: beyond calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2005; 11: 267-280.
59. Eckstein RP, Ravich RB. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Report of two cases histologically mimicking veno-occlusive disease. *Pathology.* 1986; 18: 459-462.
60. Ekfors TO, Ioensuu K, Toivio I, et al. Fatal epithelioid haemangioendothelioma presenting in the

- lung and liver. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986; 410: 9-16.
61. Forbes A, Portmann B, Johnson P, et al. Hepatic sarcomas in adults: a review of 25 cases. *Gut*. 1987; 28: 668-674.
62. Kawabe T, Tagawa K, Unuma T, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma in a young female. *Dig Dis Sci*. 1987; 32: 1422-1427.
63. Noguchi M, Upton MP, Hirohashi S, et al. A case of epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Jpn J CUn Oncol*. 1987; 17: 275-284.
64. Cobden I, 1000 S, Terty G, et al. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: difficult name, difficult diagnosis? *Postgrad Med J*. 1988; 64: 128-131.
65. Scoazec JY, Larny P, Degott C, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Diagnostic features and role of liver transplantation. *Gastroenterology*. 1988; 94: 1447-1453.
66. Bellmunt I, Allende E, Navarro M, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver with myocardial metastases. *Jpn J Qin OncoL* 1989; 19: 153-158.
67. Lee KS, Rossleigh MA, Fernandes VB, et al. Scintigraphic features of malignant epithelioid hemangioendothelioma. *CUn Nucl Med*. 1989; 14: 501-503.
68. Gelin M, Van de Stadt J, Rickaert F, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver following contact with vinyl chloride. Recurrence after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol*. 1989; 8: 99-106.
69. Shin MS, Carpenter JT Jr, Ho KJ. Epithelioid hemangioendothelioma: CT manifestations and possible linkage to vinyl chloride exposure. *J Comput Assist Tomogr*. 1991; 15: 505-507.
70. Yoshikawa I, Matsui O, Kadoya M, et al. Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 1992; 16: 20-211.
71. Fumta K, Sodeyama T, Usuda S, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver diagnosed by liver biopsy under laparoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1992; 87: 797-800.
72. Ohtomo K, Araki I, Itai Y, et al. MR imaging of malignant mesenchymal tumors of the liver. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 58-62.
73. Hidaka H, Nakamura K, Tsuneyoshi M. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiat Med*. 1995; 13: 43-45.
74. Rojter S, Villamil FG, Petrovic LM, et al. Malignant vascular tumors of the liver presenting as liver failure and portal hypertension. *liver Transpl Surg*. 1995; 1: 156-161.
75. Cho NH, Lee KG, Jeong MG. Cytologic evaluation of primary malignant vascular tumors of the liver. One case each of angiosarcoma and epithelioid hemangioendothelioma. *Acta Cytol*. 1997; 41: 1468-1476.
76. Sansonno D, Cornacchiulo V, Racanelli V, et al. In situ simultaneous detection of hepatitis C virus RNA and hepatitis C virus-related antigens in hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1997; 80: 22-33.
77. den Bakker MA, den Bakker AI, Beenen R, et al. Subtotal liver calcification due to epithelioid hemangioendothelioma. *Pathol Res Fract*. 1998; 194: 189-194; discussion, 195.
78. Walsh MM, Hytiroglou P, Thung SN, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver mimicking Budd-Chiari syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122: 84-88.
79. Peterson MS, Murakami T, Baron RL. MR imaging patterns of gadolinium retention within liver neoplasms. *Abdom ImLlging*. 1998; 23: 592-599.
80. Bralet MP, Terris B, Vilgrain V, et al. Epithelioid hemangioendothelioma, multiple focal nodular hyperplasias, and cavernous hemangiomas of the liver. *Arch Pathol Lab Med*. 1999; 123: 8-849.
81. Sans N, Fajadet P, Galy-Fourcade D, et al. Is capsular retraction a specific sign of malignant liver tumor? *Bur Radiol*. 1999; 9: 1543-1545.
82. Shen CH, Tsai MH, Chen TC, et al. Primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma: case report. *Changcheng Yi Xue Za Zhi*. 1999; 22: 486-491.
83. Nagase M, Ryu M, Kinoshita T, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2000; 7: 443-447.
84. Mendlick MR, Nelson M, Pickering D, et al. Chromosome location t(1;3)(p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 684-687.
85. Uchimura K, Nakamura M, Osoegawa M, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 431-434.
86. Blachar A, Federle M, Brancatelli G. Hepatic capsular retraction: spectrum of benign and malignant etiologies. *Abdom Imaging*. 2002; 27: 690-699.
87. Goyal A, Babu SN, Kim V, et al. Hemangioendothelioma of liver and spleen: trauma-induced consumptive coagulopathy. *J Pediatr Surg*. 2002; 37: E29.
88. Imanishi H, Kawata M, Yanagihara M, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver associated with thrombocytopenia and coagulopathy. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49: 1673-1675.
89. Elias KR, Ryan CK. Epithelioid hemangioendothelioma and the elusive vacuole. *liver Transpl*. 2003; 9: 310-312.
90. St Peter SD, Moss AA, Huertl EA, et al. Chemoembolization followed by orthotopic liver transplant for epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Transplant*. 2003; 17: 549-553.

91. Almqvist G, Lieberman S, Gips M, et al. Clinical outcomes of surgical resections for primary liver sarcoma in adults: results from a single centre. *Bur J Surg Oncol.* 2004; 30: 421-427.
92. Mermuys K, Vanhoenacker PK, Roskams T, et al. Epithelioid hemangiopericytoma of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Abdom Imaging.* 2004; 29: 221-223.
93. Dighe MK, Pameel S, Yeh MM, et al. Hepatic epithelioid hemangiopericytoma: multiphase CT appearance and correlation with pathology. *Grat Rey Comput Tomogr.* 2004; 45: 343-354.
94. Mascarenhas RC, Sanghvi AN, Friedlander L, et al. Thalidomide inhibits the growth and progression of hepatic epithelioid hemangiopericytoma. *Oncology.* 2004; 67: 471-475.
95. Woller SC, Boschert ME, Hutson WR. Hepatic epithelioid hemangiopericytoma presenting as liver infarction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: xx.
96. Frider B, Bruno A, Selser J. et al. Kasabach-Merritt syndrome and adult hepatic epithelioid hemangiopericytoma an unusual association. *J Hepatol.* 2005; 42: 282-283.
97. Haydon E, Haydon G, Bramhall S, et al. Hepatic epithelioid hemangiopericytoma. *J R Soc Med.* 2005; 98: 364-365.
98. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology, 2001.
99. Dail DH, Hammar SM. Pulmonary pathology (2nd edition). New York: Springer, 1993.
100. Dorfman HD, Czerniak B. Bone tumors. St. Louis: Mosby, 1998.
101. Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, Hendrickson MR, Sibley RK. Tumors of the soft tissues. Bethesda: Armed Forces Institute of Pathology, 2001.

Archive of SID