

CHEMOEMBOLIZACE EPITELOIDNÍHO HEMANGIOENDOTELIOMU JATER

CHEMOEMBOLIZATION OF HEPATIC EPITELIOID HEMANGIOENDOTHELIOMA

kazuistika

Jarmila Laštovičková
Jan Peregrin

ZRIR IKEM, Praha

Přijato: 7. 4. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Jarmila Laštovičková, PhD.
ZRIR IKEM Praha
Videňská 1958/9, 140 00 Praha 4
e-mail: jala@ikem.cz

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Laštovičková J, Peregrin J. Chemoembolizace epiteloidního hemangioendoteliomu jater

Autoři uvádějí kazuistiku pacienta s epiteloidním hemangioendoteliomem jater (HEHE), který byl léčen chemoembolizací (TACE). Při dlouhodobém sledování 9 let od stanovení diagnózy je klinicky bez obtíží a bez progresu onemocnění při vyšetření zobrazovacími metodami.

Součástí práce je shrnutí charakteristiky HEHE jako vzácného maligního nádoru, jeho diagnostika i možnosti léčby.

Klíčová slova: epiteloidní hemangioendoteliom, chemoembolizace.

SUMMARY

Laštovičková J, Peregrin J. Chemoembolization of hepatic epithelioid hemangioendotelioma

Authors present a case report of a patient with epithelioid hemangioendotelioma (HEHE) treated by chemoembolization (TACE). The patient is without clinical manifestations and without tumour progression on imaging methods during long term follow-up of 9 years after diagnosis of HEHE. Characteristics of HEHE as a rare malignant tumour as well as diagnostic and treating options are discussed in the paper.

Key words: epithelioid hemangioendotelioma, chemoembolization.

ÚVOD

Epiteloidní hemangioendoteliom (EHE) je vzácný primární maligní nádor vaskulárního původu. Byl poprvé popsán v roce 1982 na souboru pacientů s měkkotkáňovými vaskulárními tumory, které byly svým biologickým chováním mezi benigními hemangiomy a maligními hemangioendoteliomy (1). EHE vychází z cévního endotelu, je tvořen primitivními retikuloendoteliálními buňkami. Obvykle postihuje měkké tkáně končetin, ale objevuje se i v jiných orgánech, nejčastěji v plicích a játrech, dále v kostech, mozku, srdci, slinných žlázách, na pleuře. Může vytvářet lokální i vzdálené metastázy, zejména do plic, sleziny, mezenteria, lymfatických uzlin a kostí. Incidence EHE nedosahuje ani jednoho případu onemocnění na milion obyvatel (2).

Epiteloidní hemangioendoteliom jater (HEHE) byl poprvé popsán v roce 1984 (3). Incidence a etiologie onemocnění je neznámá, jako rizikový faktor je udávána hormonální anti-

koncepce, trauma, expozice vinyl chloridu, azbestu, polyuretanu, silikonu, kontrastní látky Thorotrastu (2). Častější je u žen (poměr žen a mužů je 1,5 : 1,0) (4). Nádor je většinou dlouhodobě klinicky němý a může být náhodným nálezem při vyšetřování zobrazovacími metodami. Při stanovení diagnózy je asymptomatických 25–42 % nemocných (4). Klinicky se HEHE manifestuje nespecifickými symptomy, zejména váhovým úbytkem, hmatnou rezistencí nebo bolestmi v pravém podžebří, žloutenkou, vzácněji ascitem, Buddovým-Chiariho syndromem, portální hypertenzí až selháním jater. Typické je multicentrické poškození jaterního parenchymu obou laloků, často s generalizací (36,6 % nemocných) (5). Metastázy se vyskytují zejména v plicích, lymfatických uzlinách, peritoneu, kostech, slezině a bránici.

Nejčastěji užívanou vyšetřovací modalitou je výpočetní tomografie. V CT obraze nacházíme mnohočetná, splývající



▲ Obr. 1

Obr. 1. CT vyšetření 2006: hypodenzní ložisko HEHE pravého laloku jater v arteriální fázi (A), žilní fázi (B) a CTA a. hepatica (C), odstupující typicky z truncus coeliacus

Fig. 1. CT 2006: hypodense lesion corresponding to HEHE of right liver lobe in the arterial (A) and venous (B) phase of examination, CTA of hepatic artery (C) which is typically arising from coeliac trunk

nádorová ložiska s převahou v periférii. Mají typicky hypovaskulární střed a hypervaskulární lem při okrajích. Může být patrná retrakce kapsuly nad ložiskem. Při nativním vyšetření bývají ložiska nehomogenně hypodenzní, s prstencitým lemem. V arteriální fázi vyšetření se ložiska mírně sytí, mohou být izodenzní s okolním jaterním parenchymem. V arteriální a zejména v žilní fázi vyšetření se na periférii tumoru výrazně sytí pouzdro, někdy ještě s hypodenzním lemem. Přítomny mohou být kalcifikace.

V sonografickém obraze je EHE většinou hypoechogenní, méně často jsou patrna heterogenní ložiska, vzácný je nález izo- až hyperechogenního tumoru.

Magnetická rezonance prokáže nehomogenní hypointenzní léze v T1 vážených obrazech a nehomogenní hyperintenzní léze v T2-vážených obrazech.

K verifikaci nálezu zobrazovacích metod je nutná biopsie. Diagnóza je stanovena na základě histologického obrazu a pozitivitu imunohistochemických markerů – F VIIIaG, CD 34 a/nebo CD 31 antigenu.

HEHE je nádor s nízkým až středním maligním potenciálem, jeho klinické chování je však nepředvídatelné. Prognóza některých nemocných je velmi dobrá, s dlouhodobým přežitím, někdy dokonce i bez léčby. Na druhé straně jsou pacienti, u kterých dochází k rychlé progresi s fatálním selháním jater (6).

KAZUISTIKA

V lednu 2006 byl 53letý muž vyšetřován pro nechutenství, trávící obtíže a hubnutí. Sonograficky bylo nalezeno tumorózní ložisko v pravém laloku jaterním. Nemocný byl diabetik na inzulínoterapii, exkuřák, s diagnózou chronické pankreatitidy a cholecystolitíazy v anamnéze. Následně PET CT verifikovalo ložisko o velikosti 60 × 30 × 50 mm v S V pravého laloku jater, nejspíše odpovídající epiteloidnímu hemangio-

endoteliomu. Pacientovi byla provedena probatorní laparotomie (na jiném pracovišti) s nálezem tumoru metastazujícího do omenta a lymfatických uzlin. Histologické vyšetření potvrdilo diagnózu HEHE, nález byl uzavřen jako inoperabilní vzhledem k rozsahu a generalizaci. Nemocný poté absolvoval tři cykly chemoterapie Doxorubicinem.

V říjnu 2006 byl pacient přijat do IKEM ke zvážení transplantace jater. Provedené CT prokázalo ložisko nádoru v S V s periferním syčením po podání kontrastní látky, regionální lymfadenopatii. CTA zobrazilo odstup a. hepatica communis z truncus coeliacus, akcesorní jaterní tepna nebyla prokázána (obr. 1). Byla indikována chemoembolizace jako neoadjuvantní terapie. Pacient byl po výkonu v dobrém klinickém stavu, možnost transplantace neakceptoval, proto byla v lednu 2008 provedena druhá etapa chemoembolizace.

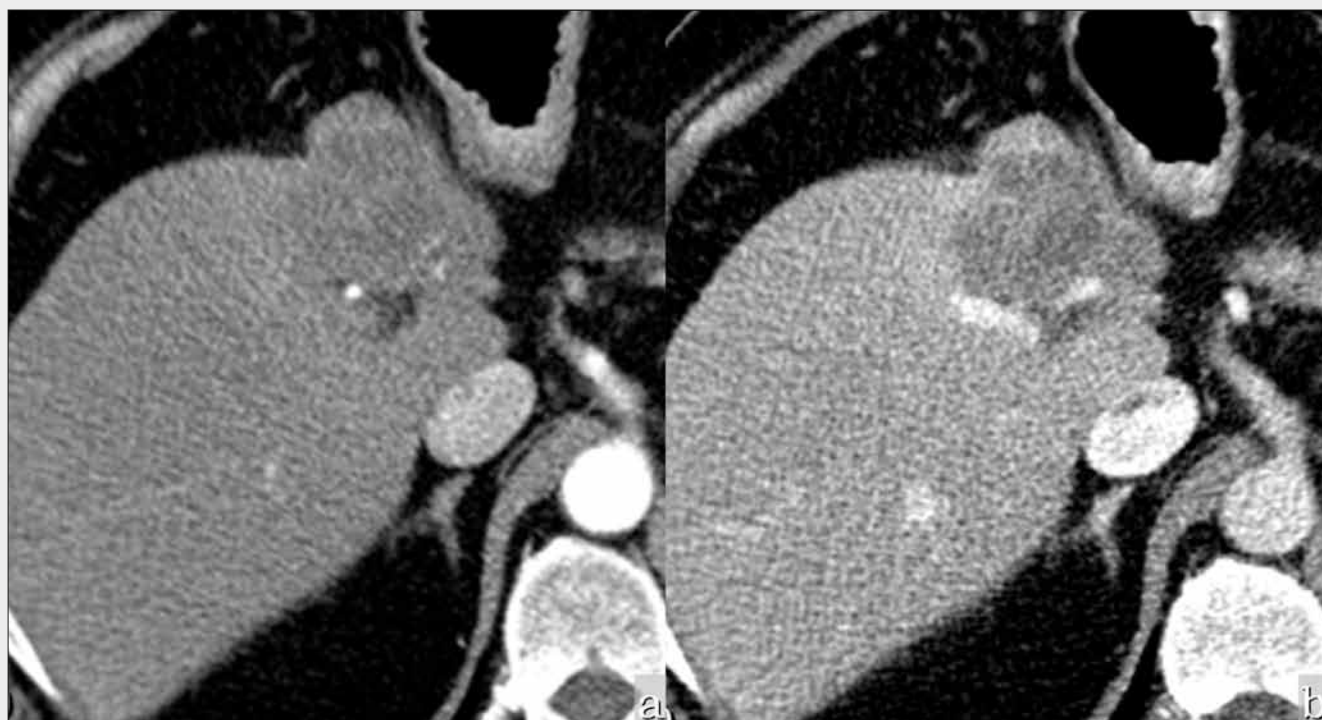
Obě etapy TACE byly provedeny přístupem z pravé společné femorální tepny, do které byl zaveden 5 French sheath. Katetrem Simmons byl nasondován odstup truncus coeliacus, poté byl katétr zaveden až do a. hepatica propria. Mikrokatérem Progreate (Terumo) byla nasondována segmentární větev pravé jaterní tepny zásobující ložisko tumoru (obr. 2). Jedna etapa TACE byla provedena jako konvenční (c-TACE) s aplikací suspenze cytostatika Doxorubicinu (50 mg) s olejovou kontrastní látkou lipiodolem (Lipiodol Ultrafluide Guerbet). Druhá etapa byla provedena jako drug-eluting bed TACE (DEB TACE) s aplikací jedné lahvičky obsahující 2 ml DC Bead (Biocompatibles) 300–500 μm s navázanými 50 mg Doxorubicinu.

Po dvou etapách TACE byl pacient bez obtíží, pravidelně ambulantně sledován. Sonografické kontroly, případně vyšetření výpočetní tomografií bylo prováděno zpočátku v intervalu 3–6 měsíců, později v ročních kontrolách. Poslední CT z roku 2014 prokazuje hypodenzní laločnaté ložisko tumoru v pravém jaterním laloku v SV bez známek syčení po podání kontrastní látky, je patrná regrese velikosti ložiska během kontrol. Jiná ložiska v jaterním parenchymu nalezena nejsou



▲ Obr. 2

Obr. 2. Chemoembolizace HEHE: angiografie a. hepatica (A), periferie větve a. hepatica zásobující tumor se po TACE neplní (B)
 Fig. 2. Chemoembolization of HEHE: angiography of hepatic artery (A), hepatic artery branch supplying tumour is occluded after TACE (B)



▲ Obr. 3

Obr. 3. CT vyšetření 2014: ložisko HEHE v arteriální (A) i žilní (B) fázi vyšetření bez známek progresu
 Fig. 3. CT 2014: HEHE of the arterial (A) and venous (B) phase of examination without progression

(obr. 3). V hilu jater je pouze ojedinělá mizní uzlina hraniční velikosti, lymfadenopatie není patrná. V letošním roce byl pacient kontrolován sonograficky, hypoechogenní ložisko HEHE je bez známek progresu.

DISKUSE

V léčbě epitelioidního hemangioendoteliomu jater se dnes nejčastěji uplatňuje transplantace jater, resekce a chemoembolizace, méně často je prováděna chemoterapie, radioterapie a radiofrekvenční ablace (7). Někdy je TACE užívána jako neoadjuvantní terapie před transplantací jater. V literatuře jsou publikovány kazuistiky nebo menší soubory pacientů. Výběr nejlepších léčebných metod je vzhledem k malé četnosti nádoru i jeho nepředvídatelnému klinickému chování obtížný. Raritní výskyt nádoru pravděpodobně vylučuje provedení kontrolované klinické studie (8).

Transplantace jater je dnes nejčastější metodou léčby HEHE s příznivými výsledky. Na rozdíl od jiných maligních nádorů není extrahepatální šíření u HEHE považováno za kontraindikaci transplantace. V IKEM bylo za celou dobu trvání transplantačního programu transplantováno 12 nemocných s HEHE. Pacienti měli mnohočetné postižení obou jaterních laloků, u poloviny nemocných byly přítomny metastázy v plicích. Pětileté přežití těchto pacientů je 100%, jeden nemocný byl časně po transplantaci retransplantován pro afunkci štěpu. U žádného nemocného nedošlo k prokázané recidivě ani k progresi plicních metastáz (9).

Chirurgická resekce přichází v úvahu u pacientů s menším ložiskem nádoru, v současné době nebývá pro multicentrické postižení indikována. Při resekci dochází navíc k vyplavení vaskulárních endoteliálních faktorů, které mají zajistit hypertrofii zbylého parenchymu jater, zároveň je ale stimulována i produkce endotelu, odkud nádor pochází.

Chemoembolizaci HEHE lze považovat za alternativu k transplantaci jater zejména u pacientů s extrahepatickým šířením tumoru (6).

Cardinal prezentuje ve svém souboru 25 pacientů s HEHE čtyři nemocné léčené chemoembolizací. Všichni měli extrahepatické metastázy. Pacienti byli monitorováni CT vyšetřením v in-

tervalu 3–6 měsíců, během sledování v délce 83 měsíců (54–112 měsíců) nebyla prokázána progresie onemocnění. Při srovnání skupiny pacientů léčených transplantací jater a chemoembolizací nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v přežití. U nemocných s extrahepatálním šířením tumoru byla u pacientů léčených TACE nižší morbidita a byla patrná tendence k lepšímu přežití než u nemocných léčených transplantací. Příčinou je pravděpodobně podávání imunosuprese po transplantaci jater (6).

Wang publikuje soubor 33 pacientů s HEHE, z nichž 17 bylo léčeno resekci, 12 chemoembolizací. Jeden nemocný s rozsáhlým multinodulárním tumorem obou jaterních laloků zemřel na jaterní selhání po TACE, tříleté přežití pacientů po TACE bylo 81,6%. Nebyl patrný statisticky významný rozdíl v přežití nemocných po resekci a TACE (4).

Mehrabi prezentuje metaanalýzu 402 pacientů s HEHE, z toho 206 s dostupnými výsledky léčby. Transplantace jater byla provedena u 45 % pacientů (pětileté přežití 55 %), 21 % bylo léčeno radioterapií, chemoterapií nebo TACE (pětileté přežití 30 %), resekci 9 % nemocných. 25 % pacientů zůstalo bez léčby, jejich jednoleté přežití bylo méně než 50%, pětileté méně než 5%. Autor na základě výsledků metaanalýzy doporučuje algoritmus léčebných metod: resekci, pokud je možná, transplantaci při bilobárním postižení bez extrahepatického šíření a TACE, chemoterapii a radioterapii při extrahepatickém šíření tumoru (5).

Náš pacient s HEHE, který byl pro rozsah a generalizaci shledán inoperabilním, je po iniciační chemoterapii a dvou etapách TACE 9 let od stanovení diagnózy klinicky bez obtíží, bez progresu tumoru a prokazatelných metastáz. Zvažovaná transplantace jater nebyla provedena.

ZÁVĚR

Epitelioidní hemangioendoteliom jater je vzácný maligní tumor s nepředvídatelnou klinickou prognózou. V léčbě se v současné době uplatňuje zejména transplantace jater s příznivými výsledky. U pacientů, kde transplantace není indikována, nejčastěji pro komorbiditu nebo rozsáhlé extrahepatické šíření tumoru, lze dobrých klinických výsledků srovnatelných s transplantací jater dosáhnout chemoembolizací.

LITERATURA

1. Weis SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970–981.
2. Harada J, Yoshida H, et al. Malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma with abdominal pain due to rapid progression. *J Nippon Med Sch* 2011; 78(4): 246–251.
3. 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; 15: 839–852.
4. Wang LR, Zhou JM, et al. Clinical experience with primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma: retrospective study of 33 patients. *World J Surg* 2012; 36: 2677–2683.
5. Mehrabi A, Kashfi A, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006; 107: 2108–2121.
6. Cardinal J, de Vera ME, et al. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Arch Surg* 2009; 144 (11): 1035–1039.
7. Remiszewski P, Szczerba E, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver as a rare indication for liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 28(32): 11333–11339.
8. Zhao XY, Rakhda MA, et al. hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A comparison of Western and Chinese methods with respect to diagnosis, treatment and outcome. *Oncology letters* 2014; 7: 977–983.
9. Trunečka P, Froněk J, et al. Prvních 1000 transplantací jater v IKEM. *Gastroent Hepatol* 2013; 67(5): 421–425.