

Strategie chirurgiche per l'emangioendotelioma epitelioido epatico: resezione o trapianto?

Q. LAI¹, F. NUDO¹, G.B. LEVI SANDRI¹, V. MORABITO¹, F. DELLA PIETRA¹, C. CATALANO², P. BIANCO¹, M. ROSSI¹, P.B. BERLOCO³

"Sapienza" Università di Roma, Policlinico Umberto I, Roma

¹ Dipartimento di Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo

² Dipartimento di Radiologia Centrale

³ Dipartimento di Medicina Sperimentale

SUMMARY: Surgical strategies for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: resection or transplantation?

Q. LAI, F. NUDO, G.B. LEVI SANDRI, V. MORABITO, F. DELLA PIETRA, C. CATALANO, P. BIANCO, M. ROSSI, P.B. BERLOCO

Purpose: Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma (HEH) is a rare vascular tumour: its aetiology is unknown. A standardized treatment algorithm for HEH already does not exist, due to its infrequency and variable prognosis. Hepatic Resection (HR) could be performed in patients with unifocal lesions, while Liver Transplantation (LT) could be preferred in well-selected patients with multifocal lesions, obtaining optimal disease-free and overall-survivals.

Methods: We report one HR and two LT for HEH performed at "Sapienza" University of Rome.

Results: After HR the patient is alive and disease-free after 12 months; after LT tumoral recurrence was documented in 1 case, while in the other case the patient is alive and disease-free after 130 months.

Conclusions: HR and LT represent an excellent therapy for this tumour. Recurrence is possible: adequate predictive parameters of biological aggressiveness are required.

KEY WORDS: liver transplantation, tumour, epithelioid hemangioendothelioma.

Ringraziamenti – Il presente studio è stato supportato dal "Consorzio Inter-Universitario per i Trapianti".

Introduzione

L'Emangioendotelioma Epitelioido Epatico (EEE) è una forma rara di tumore vascolare, presentante caratteristiche intermedie tra l'emangioma e l'emangiosarcoma (1). La sua presentazione clinica può essere

molto varia: la maggior parte dei pazienti presenta lesioni multifocali con esteso coinvolgimento intraepatico o malattia metastatica extraepatica. In 434 EEE riportati in tutto il mondo, l'87% presentava una malattia multifocale, ed il 37% un coinvolgimento extraepatico, con metastasi a carico di polmoni, peritoneo, ossa, milza, diaframma e linfonodi (2). L'approccio terapeutico per questo tumore è controverso, a causa della sua rarità (2, 3). I pazienti con una malattia intraepatica limitata sono candidati all'epatectomia o ai trattamenti loco-regionali. Tuttavia, recidive aggressive sono state riportate dopo epatectomie minori (4) o maggiori (5). Questi risultati suggeriscono che il trapianto di fegato può rappresentare, in casi ben selezionati, la terapia di scelta (6, 7, 8). In una recente serie di 59 pazienti trapiantati in Europa, i tassi di sopravvivenza liberi da malattia a 1, 5 e 10 anni sono stati del 90%, dell'82% e del 64%, mentre le sopravvivenze dei pazienti sono state del 93%, dell'83% e del 72% (9). In un'altra serie di 110 pazienti trapiantati negli Stati Uniti, la sopravvivenza dei pazienti ad 1 e 5 anni è stata dell'80% e del 64%, rispettivamente (10). Obiettivo di questo studio è quello di confrontare l'importanza della resezione epatica e del trapianto di fegato in questa rara malattia, presentando 3 casi clinici che si sono presentati presso il nostro Centro.

Casi clinici

Caso 1 – Un uomo di razza caucasica di 44 anni, con una storia clinica libera da malattie, veniva ricoverato dopo la comparsa di dolore addominale a carico dei quadranti addominali superiori. Al momento del ricovero il paziente presentava febbre, leucocitosi e valori degli enzimi epatici moderatamente incrementati. Veniva effettuata una ecografia addominale, che mostrava molteplici lesioni epatiche. Una TC confermava

Corrispondenza Autore:

Dott. Q. Lai

Dipartimento di Chirurgia Generale e Trapianti d'Organo

"Sapienza" Università di Roma,

Policlinico Umberto I

Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma

E-mail: lai.quirino@libero.it

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

tale referto, evidenziando la presenza di multiple lesioni, del diametro tra 1 e 3 cm, coinvolgenti entrambi i lobi epatici: le lesioni, di aspetto omogeneo, presentavano, dopo somministrazione del mezzo di contrasto, tenue attenuazione, prevalentemente nelle aree periferiche, con aree irregolari di captazione del contrasto. Veniva effettuata una biopsia epatica, che mostrava la presenza di un tumore con cordoni di grandi cellule fuse nel contesto di uno stroma fibroso. Le figure mitotiche erano numerose. La diagnosi istologica era di EEE. Non veniva evidenziata altra lesione negli altri organi. Il paziente veniva allora inserito in lista per trapianto di fegato e successivamente trapiantato. L'esame istologico effettuato sul fegato intero confermava la precedente diagnosi, mostrando molteplici lesioni subglissoniane ed intraepatiche su entrambi i lobi epatici, con invasione glissoniana e microvascolare ed un'attività mitotica elevata. L'analisi immunoistochimica mostrava cellule epitelioidi con positività citoplasmatica per l'antigene correlato al fattore VIII. Il decorso post-trapianto era libero da complicanze medico-chirurgiche, ed il paziente veniva dimesso 21 giorni dopo l'intervento chirurgico. Nel post-operatorio il paziente veniva sottoposto a vari esami di controllo: 12 mesi dopo il trapianto veniva posta diagnosi di recidiva epatica di tumore. Dopo 19 mesi il paziente sviluppava un'insufficienza epatica a causa di massiva recidiva del tumore ed il paziente andava incontro ad exitus.

Caso 2 – Una donna di razza caucasica di 25 anni, con una storia di 3 mesi di dolore all'ipocondrio destro, veniva ricoverata presso il nostro Dipartimento. La paziente era apiretica e gli enzimi epatici erano nella norma. Una ecografia addominale mostrava lesioni multiple a carico di entrambi i lobi epatici: i noduli erano meno esogeni del restante parenchima epatico. La successiva TC confermava le molteplici lesioni bilaterali. Non venivano evidenziate lesioni extraepatiche. La biopsia per cutanea mostrava cellule epitelioidi con positività citoplasmatica per l'antigene correlato al fattore VIII: tale quadro deponiva per la diagnosi di EEE. L'analisi istopatologica del fegato in toto confermava la precedente diagnosi. Venivano evidenziate lesioni multiple bilaterali, con un diametro tra 1 e 7.5 cm. Il paziente non presentava invasione microvascolare o glissoniana, e presentava una modesta attività mitotica. L'analisi immunoistochimica mostrava cellule epitelioidi con colorazione citoplasmatica per l'antigene correlato al fattore VIII. Il decorso post-operatorio era libero da complicanze medico-chirurgiche, con dimissione della paziente dopo 16 giornate. La paziente è attualmente viva e libera da malattia dopo 130 mesi dal trapianto.

Caso 3 – Donna di razza caucasica di 35 anni, con una storia clinica libera da malattia, veniva ricoverata presso il nostro Dipartimento con la diagnosi di so-



Fig. 1 - Immagine TC di EEE del VI-VII segmento epatico.

spetto ascesso amebico epatico. La paziente, al momento del ricovero, era apiretica e gli enzimi epatici erano nella norma. La paziente effettuava una TC addome, che evidenziava la presenza di una singola lesione di 4 cm a carico del lobo destro, a livello del VI-VII segmento epatico (Fig. 1). Non si evidenziavano lesioni a carico degli altri organi. La biopsia epatica evidenziava la presenza di cellule ad aspetto epitelioidi, disposte a gettoni e comprese entro uno stroma fibroialino, a fenotipo endoteliale (positività per CD31, CD34 e Fattore VIII), caratterizzate da una scarsa attività mitotica. La paziente veniva allora sottoposta a resezione epatica: veniva effettuata una segmentectomia di VI e VII segmento epatico. L'esame istologico definitivo confermava la diagnosi di EEE, mostrando una lesione singola di 4.5 cm di diametro massimo, senza presenza di noduli di sateelitosi, e non evidenziando la presenza di invasione microvascolare o glissoniana. Il decorso post-operatorio era libero da complicanze medico-chirurgiche e la paziente veniva dimessa dopo 8 giorni. La paziente è attualmente viva e libera da malattia a 12 mesi dalla resezione.

Discussione

L'EEE è un tumore raro a malignità intermedia, con aspetti simili all'angioma e all'angiosarcoma ed una evoluzione molto variabile (11). L'EEE è più frequente nelle donne adulte (rapporto M/F 2/3). L'EEE può comparire a qualsiasi età, anche se è stato raramente diagnosticato nei bambini (12). Vari fattori etiologici, come i contraccettivi orali o l'esposizione a materiali polimerici, sono stati sospettati per l'EEE, ma un chiaro fattore etiologico non è stato ancora identificato (13). La diagnosi è basata sulla colorazione per l'antigene correlato al fattore VIII, per il CD31 e per il CD 34, e sulle sue caratteristiche ultrastrutturali (14). A causa della sua

evoluzione aspecifica e rarità, la diagnosi può essere difficile (15). In caso di dubbio, è necessario escludere la presenza di localizzazioni extraepatiche (6). La diagnosi definitiva può essere effettuata unicamente dopo una biopsia open o per cutanea (16). Non esiste un algoritmo terapeutico standardizzato per l'EEE, a causa della sua rarità e della prognosi variabile. Solo 5 lavori in letteratura hanno un numero superiore ai 50 casi (2, 3, 9, 10, 17): questi lavori sono tutti reviews o analisi retrospettive di dati tratti da Registri Trapianti. La resezione epatica rappresenta una terapia efficace nel caso di lesioni piccole, singole e senza segni di satellitosi. Nel caso di EEE che si manifesta con lesioni multifocali, la resezione epatica non rappresenta una terapia effettiva a causa della sua maggiore aggressività biologica (18). Radioterapia, alcolizzazione, ablazione con radiofrequenze e chemioembolizzazione sono metodiche il cui impatto sulla terapia dell'EEE è difficile da valutare, a causa della scarsità di dati prospettici e della mancanza di modalità di trattamento uniformi (19, 20, 21). Il ruolo del trapianto di fegato è ancora incerto, per via delle lunghe sopravvivenze spontanee di alcuni pazienti, della comune disseminazione extraepatica pre-trapianto, dell'assenza di criteri clinici ed istologici per predire l'evoluzione tumorale (8) e l'elevata incidenza di recidive (24-33%) (9, 22, 23).

Conclusione

Ottimi risultati in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia possono essere ottenuti dopo resezione e trapianto di fegato per EEE solo in pazienti molto ben selezionati (9, 10): aspetti istologici (invasione microvascolare, indice di mitosi, pleomorfismo cellulare) sembrano essere coinvolti nell'influenzare le sopravvivenze e la recidiva. Sono necessari adeguati parametri predittivi di aggressività biologica (24, 25).

Bibliografia

1. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, Rabin L, Stromeyer FW. Epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol* 1984;15:839-852.
2. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006;107(9): 2108-2121.
3. Makhlof HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer* 1999;85:562-582.
4. Ben-Haim M, Roayaie S, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TA, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: Resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg* 1999;5(6):526-531.
5. Imanishi H, Kawata M, Yanagihara M, Nakayama N, Sato T, Furukawa Y, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver associated with thrombocytopenia and coagulopathy. *Hepatogastroenterology* 2002;49(48):1673-1675.
6. Lerut JB, Orlando G, Sempoux C, Ciccarelli O, Van Beers BE, Danse E, et al. Hepatic haemangioendothelioma in adults: Excellent outcome following liver transplantation. *Transpl Int* 2004;17(4):202-207.
7. Madariaga JR, Marino IR, Karavias DD, Nalesnik MA, Doyle HR, Iwatsuki S, et al. Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol* 1995;2(6):483-487.
8. Marino IR, Todo S, Tzakis AG. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer* 1988;62:2079-2084.
9. Lerut JB, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. The Place of Liver Transplantation in the Treatment of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Report of the European Liver Transplant Registry. *Annals of Surgery* 2007; (246)6:949-957.
10. Rodriguez JA, Becker NS, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Long-Term Outcomes Following Liver Transplantation for Hepatic Hemangioendothelioma: The UNOS Experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg* 2008;12:110-116.
11. Dehner LP, Ishak KG. Vascular tumors of the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1971;92:101-111.
12. Dean P, Haggitt R, O'Hara C. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver in young women. *Am J Surg Path* 1985;9:695-704.
13. Dietze O, Davies SE, Williams R, Portmann B. Malignant epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and histochemical study of 12 cases. *Histopathology* 1989;15:225-237.
14. Demetris AJ, Minervini M, Raikow RB, Lee RG. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: biological questions based on pattern of recurrence in an allograft and tumor immunophenotype. *Am J Surg Pathol* 1997;21:263-270.
15. Bancel B, Patricot LM, Caillon P, Ducerf C, Pouyet M. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma. One case with liver transplantation. Review of the literature. *Ann Pathol* 1993;13: 23-28.
16. Scoazec JY, Lamy P, Degott C, Reynes M, Feldmann G, Bismuth H, et al. Epithelioid haemangioendothelioma of the liver. Diagnostic features and role of liver transplantation. *Gastroenterology* 1988;94:1447-1453.
17. Lauffer JM, Zimmermann A, Krahenbuhl L, Triller J, Baer HU. Epithelioid haemangioendothelioma of the liver. A rare hepatic tumor. *Cancer* 1996;78:2318-2327.
18. Ben-Haim M, Roayaie S, Ye MQ, Thung SN, Emre S, Fishbein TA, et al. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma. Resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg* 1999;6:526-531.
19. Galvao FH, Bakonyi-Neto A, Machado MA, Farias AQ, Mello ES, Diz ME, et al. Interferon alpha-2B and liver resection to treat multifocal hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a relevant approach to avoid liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:4354-4358.
20. Mascarenhas RC, Sanghvi AN, Friedlander L, Geyer SJ, Beas-

- ley HS, Van Thiel DH. Thalidomide inhibits the growth and progression of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Oncology* 2004;67:471-475.
21. St Peter SD, Moss AA, Huetti EA, Leslie KO, Mulligan DC. Chemoembolization followed by orthotopic liver transplant for epithelioid hemangioendothelioma. *Clin Transpl* 2003; 17:549-553.
22. Madariaga JR, Marino IR, Karavia DD, Nalesnik MA, Doyle HR, Iwatsuki S, et al. Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid haemangioendothelioma. *Ann Surg Onc* 1995;2:483-487.
23. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery* 1991;110:726-735.
24. Theurillat JB, Vavricka SR, Went P, Weishaupt D, Perren A, Leonard-Meier C, et al. Morphologic changes and altered gene expression in an epithelioid hemangioendothelioma during a ten-year course of disease. *Pathol Res Pract* 2003; 199:165-170.
25. Miller MA, Sandler AD. Elevated plasma vascular endothelial growth factor levels in 2 patients with hemangioendothelioma. *J Pediatr Surg* 2005;40:e17-e19.
-