

Чернодробна трансплантация при мултиплен хемангиоендотелиом на черен дроб

В. Михайлов, Р. Костадинов, И. Василевски, И. Такоров, Ц. Луканова, Е. Одисеева, К. Кацаров, Н. Владов

Военномедицинска академия, София

Liver transplantation for multiple hemangioendothelioma of the liver

V. Mihaylov, R. Kostadinov, I. Vassilevski, I. Takorov, Tz. Lukanova, E. Odisseeva, K. Katzarov, N. Vladov

Military Medical Academy Sofia

РЕЗЮМЕ

Чернодробният епителиоиден хемангиоендотелиом (ЧЕХЕ) е рядко срещан тумор със съдов произход. По хистологична характеристика заема междинно място сред хемангиома и хемангиосаркома и се характеризира с непредвидим клиничен ход. Поради оскъдния брой описани случаи не съществува стандартизирана терапевтична стратегия. Хирургичната резекция предлага най-добрите резултати от гледна точка на дългосрочната преживяемост, а при нерезектабилните случаи, единствената опция е чернодробна трансплантация (ЧТ). Представяме клиничен случай на нерезектабилен ЧЕХЕ, при който е извършена ортотопна ЧТ с отлични дългосрочен резултат.

Ключови думи: чернодробен хемангиоендотелиом, чернодробна трансплантация

ABSTRACT

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma (HEHE) is a rare vascular tumor with less than 500 cases reported worldwide. It is a low-grade malignancy with an unpredictable clinical course. Although there is no accepted therapeutic approach, surgical therapy is currently the mainstay of treatment. Liver resection (LR) is a viable option, but it is seldom possible, because of the advanced stage of the tumor at the time of diagnosis. Excellent results are achieved with liver transplantation (LT) with high survival rates and disease free survival (DFS). We present a clinical case of patient transplanted for non-resectable HEHE with excellent long-term survival.

Key words: liver hemangioendothelioma, liver transplantation

ВЪВЕДЕНИЕ

Чернодробният епителиоиден хемангиоендотелиом (ЧЕХЕ) е рядко срещан тумор със съдов произход. По хистологична характеристика заема междинно място сред хемангиома и хемангиосаркома и се характеризира с непредвидим клиничен ход [1, 2]. Поради оскъдния брой описани случаи не съществува стандартизирана терапевтична стратегия. Хирургичната резекция предлага най-добрите резултати от гледна точка на дългосрочната преживяемост, а при нерезектабилните случаи, единствената опция е чернодробна трансплантация (ЧТ) [3, 4]. Представяме клиничен случай на нерезектабилен ЧЕХЕ, при който е извършена ортотопна ЧТ с отлични дългосрочен резултат.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Касае се за 33 годишен мъж с оплаквания от ин-

термитентни болки в горен десен коремнен квадрант, с давност 7 месеца, повишаващи се при физическо натоварване. В анамнезата не съобщава за предходни чернодробни заболявания. Единственото придружаващо заболяване е ихтиозис вулгарис (ichthyosis vulgaris). Параклиничните показатели (пълна кръвна картина, биохимия) бяха в референтни граници, а изследваните туморни маркери (AFP, CEA, CA19-9) също не показаха отклонения.

При проведените образни изследвания (абдоминална ехография, компютърна аксиална томография и ядрено-магнитен резонанс) се установиха множество билобарни чернодробни лезии, без наличие на патологични промени в останалите органи и системи (Фиг. 1). Допълнителните инвазивни диагностични интервенции – фибро-колоноскопия (ФКС) и фибро-гастро-скопия (ФГС) не установиха първичен тумор, което наложи извършването на насочена перкутанна чернодробна биопсия. Хистологичното изследване показа хемангиоендотелиом с наличие на обилна съе-



Фиг. 1. Компютърна аксиларна томография (КАТ) с интравенозен контраст – множествен чернодробен хемангиоендотелиом.

динителнотъканна пролиферация, клетки със светла цитоплазма и подчертан полиморфизъм. Обсервирани са и малки пространства, тапицирани от атипични клетки, без слузна продукция. За съжаление не успяха да се проведат потвърдителни имунохистохимични оцветявания с характерните за епителиоидния хемангиоендотелиом маркери (FVIII-RAg, CD32 и CD34).

При последвалата диагностична лапароскопия не се установи екстрахепатално разпространение на болестта. Поради множественото билобарното ангажиране на черния дроб, туморът се прецени като нерезектабилен и пациентът бе включен в листата на чакащи за чернодробна трансплантация. Предоперативната подготовка е извършена според стандартизиран в клиниката алгоритъм от интердисциплинарен екип, включващ хирурзи, хепатолози, анестезиолози, специалисти по образна диагностика, интернисти, психолози и други тесни специалисти.

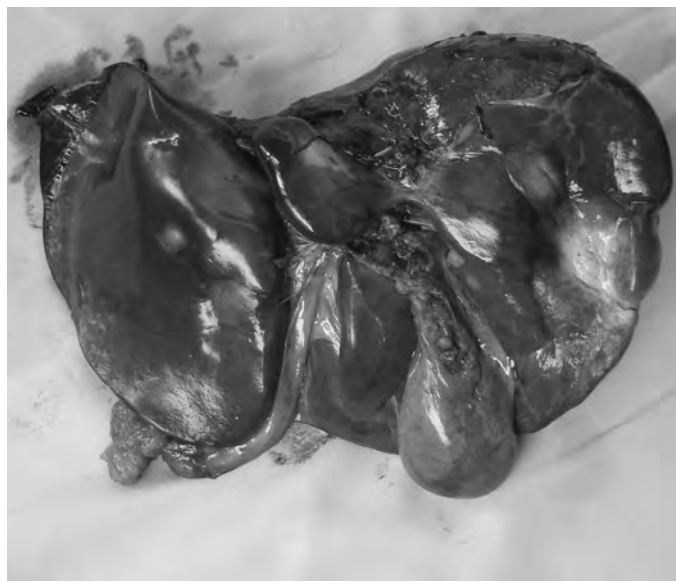
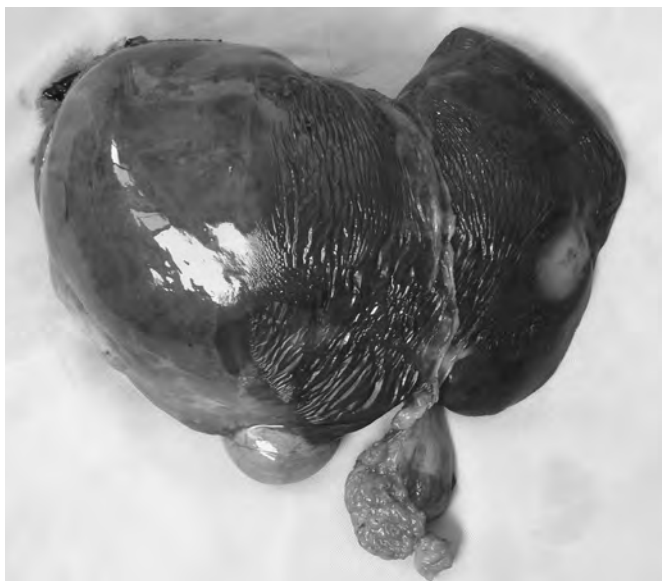
Месец след последната контролна КАТ, се осъществи ортотопна чернодробна трансплантация с цял графт от трупен донор. При интраоперативната експлорация се установиха 5 лезии, в границите на шест чернодробни сегмента (II/III сегмент– 4 см, IV сегмент– 2,5 см, VI сегмент– 12 см, VII сегмент – 2 см, VIII сегмент– 4 см), което бе съпоставимо с находката от предоперативните образни изследвания (Фиг. 2).

По време на хепатектомията бе извършен временен порто-кавален шънт, поради липсата на колатерална венозна мрежа. Това предотвратява кръвния застои в червата и значително подобрява хемодинамиката на пациента. Използвана беше стандартна “Piggyback” техника със запазване на долната празна вена на реципиента и термино-латерална каво-кавална анстомоза. Порталната анстомоза е термино-терминална, след прекъсване на временния порто-кавален шънт. Артериалната реконструкция е извършена между трункус целиакус на графта и a.hepatica communis на реципиента. Билиарната анстомоза е термино-терминална, между общия жлъчен канал на графта и реципиента, без използването на протективен дренаж. Времето на студена исхемия на графта е 125 минути, ахепаталната фаза– 70 минути, а оперативната интервенция – 360 минути.

Постоперативният период протече гладко. Започната е имunosупресивна терапия с Tacrolimus с мониториране на плазмената концентрация и кортикостероид по схема. Поради данни за реакция на отхвърляне е добавен и Mucosphenolate mofetil. Два месеца след трансплантацията се установи стеноза на билиарната анстомоза, която беше успешно третирана с ендоскопско протезиране. Не е провеждана адювантна химиотерапия. Пациентът е проследен проспективно, като до момента 108 месеца (9 години) след трансплантацията липсват белези за прогресия или рецидив на заболяването. Това е първият и единствен случай на множествен чернодробен хемангиоендотелиом, описан в България.

ДИСКУСИЯ

Епителиоидният хемангиоендотелиом (ЕХЕ) представлява рядък тумор с ендотелен произход. Първоначално е описан в меките тъкани, от Weiss и Erzinger, през 1982 [5]. От тогава има описани множество случаи на ЕХЕ с различна локализация – меките тъкани на главата и шията, ЦНС, кости, бели дробове, слезка. Ishak за първи път описва серия от 32 пациенти с чернодробен епителиоиден хемангиоендотелиом (ЧЕХЕ) [1]. ЧЕХЕ е тумор с ниска честота, засягащ по-малко от 1 на един милион население, като съотношението мъже – жени е 2:3 [4]. Според литературния обзор в световен мащаб има по-малко от 500 описани случая. ЧЕХЕ може да бъде установен във всяка възраст, въпреки че е рядко документиран при деца под 15 години [4, 6]. За разли-



Фиг. 2. Експлантиран черен дроб с множествен билобарен хемангиоендотелиом.

ка от други първични чернодробни тумори, при ЧЕХЕ обикновено липсва хронично чернодробно заболяване. Въпреки, че няма установена етиологична причина, някои от предложените рискови фактори включват приема на орални контрацептиви [7], винил хлорид [8], претърпяна травма на черния дроб [9], торотраст [10] и други.

ЧЕХЕ е неоплазия с нисък малигнен потенциал, но прогресивно развитие. Туморните клетки имат склонност към ангиоцентричен растеж, облитерирайки съдовия лумен, като се разпространяват центрифугално в околните тъкани, индуцирайки изразена дезмопластична реакция. Отграничаването на ЧЕХЕ от други чернодробни тумори може да се окаже голямо предизвикателство [2, 11-15]. Поставянето на дефинитивна диагноза се базира на позитивизиране на имунохистохимичните реакции за фактор VIII-RAg и специфични ендотелни маркери, като CD31 и CD34 [4, 5, 15]. По време на поставяне на диагнозата, в повечето случаи туморът е с мултифокално разпространение в границите черния дроб [3, 4]. Скорошни открития доказаха моноклоналния произход на клетките в отделните туморни фокуси, като по този начин демонстрираха, че тази мултифокалност представлява своеобразна особеност на метастазирание на тумора, от единствен начален източник [15, 16]. Честотата на екстрахепаталното разпространение варира в отделните серии между 17% и 50%.

От образно-диагностична гледна точка се различа-

ват два основни варианта на ЧЕХЕ – нодуларен и дифузен. Нодуларната форма може да се манифестира като множествени, често билобарно разположени окръглени маси, обикновено със субкапсулно разположение. Дифузният вариант представлява по-авансирал стадий на заболяването, характеризира се с формирането на конфлуирани лезии. Характерни радиологични признаци на ЧЕХЕ са също наличието на капсулна ретракция, итралезионни калцификати и специфични модели на перфузия, на динамичните серии, като периферно и забавено изпълване на лезията с контраст и образуването на таргетовидни структури [17, 18]. Рядко ЧЕХЕ може да се манифестира като солитарна лезия, което представлява ранен стадий от развитието на тумора. Добре документирана е прогресията от единичен нодул към мултифокална болест [2, 18, 19].

Клиничната презентация на ЧЕХЕ варира от напълно асимптоматично състояние до чернодробна недостатъчност [20-22]. В много случаи, туморът се диагностицира случайно, при рутинно изследване. Най-честите симптоми включват болка в горен десен кореман квадрант, анорексия, загуба на тегло, слабост, хепатомегалия и иктер [3, 4]. Лабораторната находка е неспецифична, обикновено с леки отклонения на чернодробните показатели. Най-често се установяват повишени нива на алкалната фосфатаза, ГГТ, трансаминазите и билирубина. Туморните маркери – СЕА, СА19-9 и AFP са почти винаги негативни или са слабо завишени

[4]. Прогнозата на ЧЕХЕ е вариабилна и непредвидима, като не съществуват приети клинични или хистологични критерии, които адекватно да предвиждат развитието на болестта. Клиничният ход може да бъде сравнително доброкачествен, дори в случаи без приложена терапия [2-4, 23], но може да протече с бърза прогресия и летален изход [22, 24]. Необичайното при този тумор е липсата на корелация между степента на разпространението му и еволюцията на заболяването. Описани са случаи с дълга преживяемост, дори в контекста на метастатична болест – поведение, наподобяващо развитието на невроендокринните тумори (НЕТ) [25].

Изключително ниската честота на ЧЕХЕ е сериозна пречка за провеждане на рандомизирани сравнителни анализи, които да установят най-добрия терапевтичен протокол. Неясната прогноза на болестта допълнително затруднява този процес. Основната част от публикациите са ретроспективно анализирани клинични случаи и доклади, състоящи се от малки серии. Това изисква внимателно интерпретиране на публикуваните данни поради възможността за статистическа тенденциозност. Демографските характеристики и получените резултати на част от проучванията, са систематизирани в Таблица 1.

През 2006 година Mehrabi и сътр. публикуваха доклад, включващ описаните случаи на ЧЕХЕ, за периода 1984-2005 година [4]. Това е най-голямото проучване на тази тема, съдържащо информация за 402 пациенти. ЧЕХЕ е с мултифокално разпространение в 86% от 306 пациенти, с достатъчно данни за анализа, като екстрахепатално разпространение се установява в 36%. Най-честият терапевтичен подход, използван при 128 пациенти (44.8%) е чернодробната трансплантация (ЧТ), последван от липса на лечение при 71 пациенти (24.8%). Химио или лъчетерапия са проведени при 60 пациента (21%), а чернодробна резекция (ЧР) е извършена само при 27 (9.4%).

Данните за преживяемостта са налични за 253 души. Хирургичното лечение – ЧР и ЧТ е асоциирано с най-добри резултати, като 5-годишната преживяемост е съответно 75% (ЧР) и 55.8% (ЧТ). Преживяемостта рязко спада в групата с химио/лъчетерапия и в групата без проведено лечение, като на петата година е била съответно 30% и 4.5%. Трябва да се отбележи, че по-добрите резултати в групата на ЧР, вероятно се дължат на по-ранния стадий, докато ЧТ влиза в съображение при

пациенти с мултифокално чернодробно ангажиране. Наличието на ограничено екстрахепатално засягане не се счита за абсолютна контраиндикация за хирургично лечение.

Докладът на ELTR (European Liver Transplant Registry) съдържа подробна информация за 59 пациенти, проследявани дългосрочно след чернодробна трансплантация, по повод ЧЕХЕ. С тази публикация Lerut и сътр. [3] валидират мястото на чернодробната трансплантация при лечението на този тумор, като 1-, 5- и 10-годишна преживяемост на серията е съответно 93%, 83% и 72%. Провеждането на неoadювантна терапия (18 пациенти), наличието на лимфна инвазия (18 пациенти), както и екстрахепаталната дисеминация на болестта (10 пациенти) не повлияват сигнификантно преживяемостта след ЧТ. Единствено наличието на микроваскуларна или комбинирана микро/макроваскуларна инвазия е идентифицирано като фактор, негативно повлияващ прогнозата, ($p=0.03$). Авторите демонстрират много добра 1-, 5-, и 10-годишна свободна от болест преживяемост: 90%, 82% и 64%, като тези резултати не са сигнификантно повлияни от наличието на лимфна инвазия, провеждане на неoadювантна терапия, наличието на екстрахепатална дисеминация или съдова инвазия. Наличието на авансирал процес не е абсолютна контраиндикация за ЧТ, но е необходимо внимателно пре-доперативно стадиране и оценка на пациентите.

През 2009 година, групата от Питсбърг публикуват своята серия от 25 пациенти. Това представлява най-голямото уницентрично проучване, като включените пациенти са разделени в четири групи според приложената терапия. При 17 е проведена ЧТ, 4 – транс-катетърна артериална хемоемболизация (ТАСЕ), при двама е извършена ЧР, а при други двама – ТАСЕ, последван от ЧТ. Авторите идентифицират наличието на екстрахепатално засягане, отвъд порталните лимфни възли, като лош прогностичен белег, $p=0.01$ [29]. Установява се тенденция към по-добра преживяемост на пациентите с екстрахепатално засягане, третирани с ТАСЕ (83 месеца), в сравнение с тези, подложени на хирургично лечение – ЧТ или ЧР (38.8 месеца). Наличието на лимфна и съдова инвазия не е идентифицирано като предиктор за по-лоша прогноза. Проучването демонстрира предимствата на ТАСЕ при авансирани случаи на ЧЕХЕ, при които ЧТ и ЧР не са подходящи.

В статия, публикувана от Grotz и сътр. [30] са анализирани резултатите на 30 пациента, трансплантирани

Табл. 1. ЧТ при ЧЕХЕ.

Автор	N	Възраст (медиана)	Проследяване (месеци)	ЧТ (%)	5 год. прежив.	Рецидив
Marino [25]	10	24-52 (29)	-	100%	76%	30%
Madariaga [26]	17	28-58 (36)	55	100%	67%	-
Mehrabi [4]	402	3-86 (41)	-	45%	54%	-
Lerut [3]	11	4-65 (41)	79	100%	83%	24%
Nudo [27]	11	18-52 (38)	81	100%	82%	36%
Rodriguez [28]	110	0-70 (36)	24	100%	64%	-
Grotz [30]	30	21-79 (46)	41	37%	73%	-
Remiszewski [31]	10	23-65 (40)	-	-	88%	

по повод ЧЕХЕ в клиниките Mayo. Екипът оценява различни патологични и морфологични критерии, включително формата на тумора – дифузна или нодуларна, броя на установените лезии, тяхната големина и броя засегнати чернодробни сегменти, в опит да установи връзката им с прогнозата на заболяването. Пациентите с нодуларен туморен вариант ($p=0.01$) и големина на най-големия туморен нодул ≤ 10 см ($p=0.003$) имали по-добра свободна от болест преживяемост. Наличието на по-малко от 10 лезии също демонстрира тенденция към подобряване на прогнозата.

Скорошен доклад от Remiszewski и сътр. [31] описва опита на една институция с 1234 ЧТ, извършени за периода 1989 – 2013 година и проследява резултатите, като разделя реципиентите в три кохорти – ЧЕХЕ (10 пациента), хепатоцелуларен карцином (155 пациента) и ЧТ по други индикации (1069 пациента). Преживяемостта в групата на ЧЕХЕ е 87.5%, като значително превъзхожда преживяемостта в групата с ХЦК (54.3%) и ЧТ по други индикации (76.3%).

Серията на Wang и сътр. [32] се състои от 33 пациента, провели лечение по различни терапевтични методи, по повод ЧЕХЕ в периода 2004-2011 година. При 17 пациента се провежда ЧР, при 12 се извършва ТАСЕ, при други трима – ТАСЕ, последвано от ЧР и при един пациент се извършва чернодробна трансплантация. Не се установява сигнификантна разлика в преживяемостта в групата на ТАСЕ и ЧР. Наличието на симптоми от страна на пациента е идентифицирано като предиктор на по-лоша прогноза. Възрастта и наличието на повишен СА19-9 са имплицирани да имат негативен ефект върху общата преживяемост.

Китайският опит в лечението на ЧЕХЕ, както и сравняването със западните резултати е обобщено в

доклад от Zhao [33]. Идентифицирани са 50 пациента, като съотношението мъже жени е приблизително 1:2. Най-често прилаганият терапевтичен подход е ЧР (45.7%), следвана от палиативно лечение (34.3%). ТАСЕ и ЧТ са приложени съответно в 14.3% и 5.7% от случаите. Според авторите няма сигнификантни различия в резултатите от четирите терапевтични рамена ($p=0.74$), въпреки тенденцията за по-добра преживяемост при оперативно лечение. Екстрахепаталната дисеминация не е била асоциирана с по-лоши резултати, но наличието на симптоми ($p=0.076$) и повишени туморни маркери ($p=0.027$), както и дифузната форма на ЧЕХЕ са предиктори на по-лоша преживяемост.

Съществува широка гама от възможности за лечение на чернодробния хемангиоендотелиом. Химио- и лъчетерапията са консервативни модалности, които са предимно използвани като палиативно решение или суплементарно лечение в адювантен или нео-адювантен аспект. В литературата са описани режими с много агенти, подбирани основно по своите анти-ангиогенни качества, сред които талидомид, доксорубицин, епирубицин, гемцитабин, интерферон и други [4]. Ефективността на тези методи за подобряване на преживяемостта е все още неясна. Нужни са сравнителни проучвания, които да разкрият мястото на химио/лъчетерапията в лечението на ЧЕХЕ. Транскатетърната артериална хемоемболизация (ТАСЕ) е перспективен метод, който според някои доклади води до сходни резултати, в сравнение с хирургичните подходи. Предпочита се в случаи на екстрахепатално разпространение на болестта, когато ЧТ и ЧР не са подходящи и е съпроводен с по-ниска честота на усложненията [29, 32, 33].

Хирургичното лечение на ЧЕХЕ се характеризира с постоянство на резултатите и добра преживяемост,

сравнима между различните центрове (Таблица 1.), и към момента е метод на избор. Чернодробната трансплантация и радикалната чернодробна резекция имат сходна ефективност [4, 30, 33-35]. След поставяне на хистопатологична диагноза се прави оценка на резектабилността на тумора, като при възможност се предпочита извършването на радикална чернодробна резекция [2, 4, 6, 34, 36]. Някои автори не са съгласни с това становище, поради наблюдаваното по-агресивно поведение на тумора след ЧР [37, 38]. Според Ven-Haim [38], по време на осъществяването на чернодробната резекция, туморът се е разпространил в черния дроб, под формата на микро-метастази, които не са видими на образните изследвания. Чернодробната регенерация след ЧР е до голяма степен зависима от ангиогенезата. По този начин активирането на съдовата пролиферация може да стимулира неопластичния процес и да доведе до бърза прогресия на заболяването и смърт. Трябва да бъде отбелязано, че в момента на манифестация и диагностициране на ЧЕХЕ, туморът в повечето случаи е билобарен и е неподходящ за извършване на радикална чернодробна резекция [2, 3]. Ортотопната чернодробна трансплантация се е доказала като ефективен метод на лечение на ЧЕХЕ с подобна и дори по-добра преживяемост, в сравнение с ЧТ по други индикации [31, 39, 40]. Според някои автори наличието на ограничена екстрахепатална дисеминация не е контраиндикация за ЧТ [2-4, 25, 38]. Поради протрахирания ход на болестта, дългосрочна преживяемост може да бъде очаквана и в случай на рецидив. На тази основа, Lerut и сътр. съветват за агресивен подход към болестта [3].

ОБОБЩЕНИЕ

За постигането на добри резултати при лечението на ЧЕХЕ е необходимо своевременно поставяне на диагнозата, последвано от комплексна оценка на характеристиките на тумора и състоянието на пациента от мултидисциплинарен екип, за подбор на оптимална терапевтична стратегия. Проследяването и агресивният подход към рецидивите са ключови фактори за реализиране на дългосрочна преживяемост.

КНИГОПИС

- Ishak, K.G., et al., Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol*, 1984. 15(9): p. 839-52.
- Makhlouf, H.R., K.G. Ishak, and Z.D. Goodman, Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer*, 1999. 85(3): p. 562-82.
- Lerut, J.P., et al., The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*, 2007. 246(6): p. 949-57; discussion 957.
- Mehrabi, A., et al., Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*, 2006. 107(9): p. 2108-21.
- Weiss, S.W. and F.M. Enzinger, Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*, 1982. 50(5): p. 970-81.
- Lauffer, J.M., et al., Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. A rare hepatic tumor. *Cancer*, 1996. 78(11): p. 2318-27.
- Dean, P.J., R.C. Haggitt, and C.J. O'Hara, Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver in young women. Relationship to oral contraceptive use. *Am J Surg Pathol*, 1985. 9(10): p. 695-704.
- Darras, T., R. Moisse, and J.M. Colette, Epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *J Belge Radiol*, 1988. 71(6): p. 722-3.
- Banerjee, B. and A. Rennison, Epithelioid haemangioendothelioma of liver: a vascular tumour easily mistaken for metastatic carcinoma on ultrasound imaging. *Br J Radiol*, 1992. 65(775): p. 611-3.
- Soslow, R.A., et al., Cytopathologic features of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Diagn Cytopathol*, 1997. 17(1): p. 50-3.
- Neofytou, K., et al., Hepatic epithelioid hemangioendothelioma and the danger of misdiagnosis: report of a case. *Case Rep Oncol Med*, 2013. 2013: p. 243939.
- Bismuth, B., et al., Primary sarcoma of the liver and transplantation: a case study and literature review. *Rare Tumors*, 2009. 1(2): p. e31.
- Cacciatore, M. and A.P. Dei Tos, Challenging epithelioid mesenchymal neoplasms: mimics and traps. *Pathology*, 2014. 46(2): p. 126-34.
- Gupta, R., et al., Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A diagnostic pitfall in aspiration cytology. *Cytojournal*, 2010. 6: p. 25.
- Antonescu, C., Malignant vascular tumors--an update. *Mod Pathol*, 2014. 27 Suppl 1: p. S30-8.
- Errani, C., et al., Monoclonality of multifocal epithelioid hemangioendothelioma of the liver by analysis of WWTR1-CAMTA1 breakpoints. *Cancer Genet*, 2012. 205(1-2): p. 12-7.

17. Bruegel, M., et al., Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: findings at CT and MRI including preliminary observations at diffusion-weighted echo-planar imaging. *Abdom Imaging*, 2011. 36(4): p. 415-24.
18. Kim, E.H., et al., CT and MR imaging findings of hepatic epithelioid hemangioendotheliomas: emphasis on single nodular type. *Abdom Imaging*, 2015. 40(3): p. 500-9.
19. Chen, Y., et al., Contrast-enhanced multiple-phase imaging features in hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *World J Gastroenterol*, 2011. 17(30): p. 3544-53.
20. Demir, L., et al., Malignant epithelioid hemangioendothelioma progressing after chemotherapy and Interferon treatment: a case presentation and a brief review of the literature. *J Cancer Res Ther*, 2013. 9(1): p. 125-7.
21. Dietze, O., et al., Malignant epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathological and histochemical study of 12 cases. *Histopathology*, 1989. 15(3): p. 225-37.
22. Komatsu, Y., et al., Malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma with rapid progression and fatal outcome. *Intern Med*, 2010. 49(12): p. 1149-53.
23. Otrock, Z.K., et al., Spontaneous complete regression of hepatic epithelioid haemangioendothelioma. *Lancet Oncol*, 2006. 7(5): p. 439-41.
24. Harada, J., et al., Malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma with abdominal pain due to rapid progression. *J Nippon Med Sch*, 2011. 78(4): p. 246-51.
25. Marino, I.R., et al., Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma with liver transplantation. *Cancer*, 1988. 62(10): p. 2079-84.
26. Madariaga, J.R., et al., Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol*, 1995. 2(6): p. 483-7.
27. Nudo, C.G., et al., Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: the Canadian multicentre experience. *Can J Gastroenterol*, 2008. 22(10): p. 821-4.
28. Rodriguez, J.A., et al., Long-term outcomes following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: the UNOS experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(1): p. 110-6.
29. Cardinal, J., et al., Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a single-institution experience with 25 cases. *Arch Surg*, 2009. 144(11): p. 1035-9.
30. Grotz, T.E., et al., Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: is transplantation the only treatment option? *HPB (Oxford)*, 2010. 12(8): p. 546-53.
31. Remiszewski, P., et al., Epithelioid hemangioendothelioma of the liver as a rare indication for liver transplantation. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(32): p. 11333-9.
32. Wang, L.R., et al., Clinical experience with primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma: retrospective study of 33 patients. *World J Surg*, 2012. 36(11): p. 2677-83.
33. Zhao, X.Y., et al., Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A comparison of Western and Chinese methods with respect to diagnosis, treatment and outcome. *Oncol Lett*, 2014. 7(4): p. 977-983.
34. Langrehr, J.M., et al., [Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver. Results of surgical treatment strategies]. *Chirurg*, 2005. 76(12): p. 1161-7.
35. Oshima, N., H. Terajima, and R. Hosotani, Surgical Therapy for a Solitary Form of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: A Long-Term Survival Case. *Case Rep Gastroenterol*, 2009. 3(2): p. 214-221.
36. Mosaia, L., et al., Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: long-term results of surgical management. *J Surg Oncol*, 2008. 98(6): p. 432-7.
37. Penn, I., Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery*, 1991. 110(4): p. 726-34; discussion 734-5.
38. Ben-Haim, M., et al., Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: resection or transplantation, which and when? *Liver Transpl Surg*, 1999. 5(6): p. 526-31.
39. Hoti, E. and R. Adam, Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int*, 2008. 21(12): p. 1107-17.
40. Yokoyama, I., et al., Liver Transplantation in the Treatment of Primary Liver Cancer. *Hepatogastroenterology*, 1990. 37(2): p. 188-93.

Адрес за кореспонденция:

д-р Васил Михайлов д.м.
Клиника чернодробно-панкреатична
хирургия и трансплантология
Военномедицинска академия, София
тел. 02/9225188
e-mail: dr.mihaylov@gmail.com

Adress for correspondence:

Vasil Mihailov, M.D., Ph.D.
Clinic of Hepato-Pancreatic and Transplant Surgery
Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria
Tel.: +359 2 9225188
e-mail: dr.mihaylov@gmail.com