

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени

Коробкова И.З.¹, Дрёмин Д.А.², Какалов С.М.², Кирсань И.В.²,
Скрынников И.С.^{2,*}, Угримов А.А.², Сорокин М.Н.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

²Главный клинический военный госпиталь

Резюме

Представлен клинический пример диагностики эпителиоидной гемангиоэндотелиомы печени. С учетом редкой встречаемости заболевания (менее 1% случаев из всех сосудистых опухолей) на клиническом примере продемонстрированы возможности визуализирующих методик при использовании комплексного подхода.

Ключевые слова: эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени; сосудистые опухоли; компьютерно-томографические признаки эпителиоидной гемангиоэндотелиомы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Коробкова И.З., Дрёмин Д.А., Какалов С.М., Кирсань И.В., Скрынников И.С., Угримов А.А., Сорокин М.Н. Эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (6): 372–8. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-6-372-378>

Статья поступила 17.01.2019

После доработки 17.04.2019

Принята к печати 31.07.2019

Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma

Irina Z. Korobkova¹, Dmitriy A. Dremin², Sergey M. Kakalov², Irina V. Kirsan'²,
Il'ya S. Skrynnikov^{2,*}, Aleksey A. Ugrimov², Maksim N. Sorokin²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Barrikadnaya, 2/1, stroenie 1, Moscow, 125993, Russian Federation

²Main Clinical Military Hospital

Abstract

The paper gives a clinical example of diagnosing hepatic epithelioid hemangioendothelioma. With allowance made for that the tumor occurs rarely (less than 1% of cases of all vascular tumors), the authors provide the clinical example to demonstrate the capabilities of imaging techniques, by applying an integrated approach.

Keywords: hepatic epithelioid hemangioendothelioma; vascular tumors; CT signs of epithelioid hemangioendothelioma.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

For citation: Korobkova I.Z., Dremin D.A., Kakalov S.M., Kirsan' I.V., Skrynnikov I.S., Ugrimov A.A., Sorokin M.N. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100 (6): 372–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-6-372-378>

Received 17.01.2019

Revised 17.04.2019

Accepted 31.07.2019

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома (ЭГЭ) – редкая сосудистая опухоль, происходящая из эндотелиальных или преэндотелиальных клеток сосудов. Частота встречаемости – менее 1% всех сосудистых опухолей, чаще диагностируется у молодых женщин. У детей ЭГЭ нередко сочетается с различными пороками развития.

Эпителиоидные сосудистые опухоли включают несколько гистологических подтипов, среди кото-

рых эпителиоидная гемангиома (доброкачественная опухоль), эпителиоидная гемангиоэндотелиома (низкая степень злокачественности) и эпителиоидная ангиосаркома (высокая степень злокачественности) (Wenger, Wold, 2000; O'Connell et al., 2001; Fletcher et al., 2002) [1].

Впервые ЭГЭ была описана в 1975 г. D.H. Dail и A.A. Liebow как агрессивная форма бронхоальвеолярной карциномы, распространявшейся

на прилежащие кровеносные сосуды и мелкие бронхи [2].

Термин «эпителиоидная гемангиоэндотелиома» для описания сосудистых опухолей мягких тканей и костей впервые введен S.W. Weiss и F.M. Enzinger в 1982 г. [3]. Впоследствии ЭГЭ мягких тканей были разделены на две группы риска малигнизации: классические и злокачественные (Fletcher et al., 2002; Deyrup et al., 2008) [1].

Этиология ЭГЭ в настоящее время не установлена. До сих пор не были выявлены какие-либо факторы, влияющие на развитие ЭГЭ печени. Предположительно, к возникновению заболевания приводят прием пероральных контрацептивов, воздействие винилхлорида, травмы печени и вирусный гепатит. Также в литературе упоминается о возможной причинно-следственной связи между развитием этой редкой сосудистой опухоли и хроническим бартоонеллезом [4].

В 2011 г. была опубликована информация о транслокации, включающей гены WWTR1 и CAMTA1, в связи с ЭГЭ. Авторами выявлено, что для ЭГЭ характерна хромосомная транслокация Т (1; 3) (p36.3; q25). Кроме того, были определены гены, участвующие в транслокации, а именно WWTR1 (или TAZ) и CAMTA1, что приводит к формированию фактора транскрипции гибридного белка WWTR1-CAMTA1. Также существенным является отсутствие перестроек генов CAMTA1 и WWTR1 в эпителиоидной гемангиоме и эпителиоидной ангиосаркоме [1, 5].

В классификации опухолей легких, плевры, тимуса и сердца Всемирной организации здравоохранения от 2015 г. признана положительная роль выявления гибридного белка WWTR1-CAMTA1 при диагностике ЭГЭ.

Чаще всего выявляется поражение печени (21%), сочетание поражения печени и легких (18%), изолированное поражение легких (12%), поражение костной ткани (14%). Возможно вовлечение и других органов [6].

Метастазирование наблюдается у 27–37% пациентов с ЭГЭ печени. Преимущественно метастазы определяются в легких, регионарных лимфатических узлах, брюшине, сальнике, брыжейке, костях [7].

Клинические проявления ЭГЭ печени неспецифичны. Возможна боль в правом верхнем квадранте передней брюшной стенки, тошнота, рвота, желтуха, гепатомегалия, спленомегалия, потеря веса. Примерно в половине случаев заболевание протекает бессимптомно. Продолжительность клинических проявлений до установки диагноза варьирует от 3 мес до 2 лет. Лабораторные исследования показывают, что ферменты печени могут быть умеренно повышены, но уровни опухолевых маркеров (альфа-фетопротеин, канцероэмбриональный антиген) остаются в норме [7, 8].

Таким образом, клиническая диагностика ЭГЭ печени сложна, и важную роль в установлении правильного диагноза играют рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Можно выделить три типа ЭГЭ печени: одиночный очаг, мультифокальные поражения и диффузное поражение печени. В исследовании Xin Yan Zhao et al. одиночные очаги были выявлены в 14,0%, мультифокальный тип – в 78%, диффузный – в 8% случаев [9]. Очевидно, что чаще всего ЭГЭ характеризуется множественными поражениями.

При мультифокальном поражении очаги располагаются преимущественно в субкапсулярных отделах печени. В ряде случаев определяются слияние очагов, вовлечение печеночных и портальных вен. В бесконтрастную фазу КТ визуализируется несколько округлых образований, гиподенсивных в центральной части и гипер- или изоденсивных паренхиме печени по периферии (признак «мишени») (24,3% очагов, по данным Ying Chen et al. [10]).

Выявляемые очаги отличаются по характеру накопления контрастного препарата. По данным Ying Chen et al., 37,8% очагов накапливают контрастный препарат в периферических отделах в виде ободка или мишени в артериальную фазу, с прогрессированием накопления в портальную и равновесную фазы. В 12,2% очагов отмечается прогрессивное накопление контрастного препарата по всему объему [10]. Единичные очаги могут накапливать контрастный препарат в центральной части. Также в портальную или отсроченную фазу периферические отделы образований могут быть изоденсивны окружающей паренхиме.

При МР-исследовании на T1-взвешенных изображениях очаги характеризуются низкой интенсивностью сигнала. На T2-взвешенных изображениях очаги гиперинтенсивны относительно неизменной паренхимы печени и формируют картину «белой мишени»: центральные части с сигналом высокой интенсивности, а периферические – слегка гиперинтенсивны. Мишенеподобная картина была зафиксирована в исследовании Lu Gan et al. в 60% случаев [11]. При динамическом контрастном усилении у большей части очагов (около 70%) отмечается постепенное повышение интенсивности сигнала по периферии и низкая интенсивность сигнала в центральной части. В отдельных случаях определяется незначительное накопление контрастного препарата центральной частью образования, тонкое гипоинтенсивное кольцо по периферии, с формированием «черной мишени». В редких случаях наблюдается узловое накопление контрастного вещества.

Очаги могут сливаться, образуя гетерогенные участки, накапливающие контрастный препарат по периферии в артериальную фазу и по всему

объему – в портальную фазу. В исследовании Lu Gan et al. данные участки были выявлены в 36% случаев [11].

Определяются участки аномальной перфузии в субкапсулярных отделах, гиперинтенсивные в артериальную фазу контрастирования; наблюдается уплощение или втяжение капсулы печени.

Мультифокальное поражение печени может рассматриваться как начальная стадия диффузного поражения: отдельные очаги увеличиваются в размерах и сливаются, образуя таким образом диффузный рисунок. В обзорном исследовании Xin Yan Zhao et al. прогрессирование от мультифокального поражения к диффузному было выявлено у 3 из 452 пациентов [9].

Зоны поражения содержат много гиподенсивных участков, которые могут быть связаны с кальцинированными очагами и расширенными желчными протоками. При динамическом КТ-контрастировании отмечается очаговое или неоднородное накопление контрастного препарата в артериальную фазу, прогрессирующее в портальную фазу, с вымыванием в течение 1 мин от момента введения препарата.

При МРТ-исследовании в пределах зон поражения сигнал неоднородный, преимущественно гипоинтенсивный на T1-взвешенных изображениях и преимущественно гиперинтенсивный на T2-взвешенных изображениях. При контрастировании отмечается усиление сигнала вдоль центральных сосудов в артериальную фазу с постепенным повышением интенсивности в портальную и отсроченную фазы. Обнаруживаются стенозы и окклюзии портальных и печеночных вен.

Диффузное поражение может сочетаться с гепатомегалией, спленомегалией, асцитом.

Обызвествление в отдельных очагах и при диффузном поражении печени выявляется в 20–26% случаев (H.R. Makhlouf et al., Xin Yan Zhao et al.) [9].

Часты случаи неправильной постановки диагноза у данной категории больных. Так, в исследовании Lu Gan et al. до операции или биопсии все случаи были неправильно диагностированы на основании результатов КТ и МРТ: 2 случая интерпретированы как злокачественная опухоль печени, 4 – как холангиоцеллюлярная карцинома, 4 – как метастазы, 1 – как фиброз печени; для 2 гиповаскулярных образований диагноз установить не удалось [11].

При патолого-анатомическом исследовании образований печени макроскопически опухоль представлена в виде нечетко очерченных узлов [12]. На разрезе опухолевая ткань коричнево-белого цвета, напоминает песок. Опухолевые клетки имеют вытянутую форму и нечеткие ядра, выстилают или растут в просвет синусоидных сосудов

и мелких вен. Иногда встречаются многоядерные или причудливые опухолевые клетки, а также фигуры митозов в эпителиоидных клетках. В результате такого роста гепатоциты атрофируются и погибают. Опухолевые клетки продуцируют большое количество ретикулиновых волокон, первоначально локализующихся в перисинусоидных пространствах (пространства Диссе), а затем полностью замещающих просвет синусоидов. В отдельных случаях наблюдаются кавернозные полости с сосочковыми образованиями или участки солидного строения. В строме опухоли определяется большое количество сульфатированных мукополисахаридов, могут встречаться участки ослизнения [13].

При иммуногистохимических реакциях в опухолевых клетках отмечается экспрессия фактора фон Виллебранда, CD31, CD34, виментина, ламинина [8, 10] (рис. 1).

ЭГЭ легких проявляется в виде множественных периваскулярных и перибронхиальных очагов, как с четкими, так и нечеткими контурами, расположенных преимущественно в нижних отделах легких, в динамике может отмечаться их незначительный рост.

В 60% случаев определяются множественные очаги в обоих легких, размером до 2 см, в отдельных случаях – одиночные очаги размером до 5 см (10–19% случаев). Кроме того, могут выявляться метастатическое поражение лимфатических узлов, утолщение междольковых перегородок, плевральный выпот, области уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Очаги преимущественно не обызвествлены, но при гистологических исследованиях часто выявляются обызвествленные некротизированные центры очагов [6].

В некоторых случаях для оценки очагов используется ПЭТ-КТ, так как известно о повышенном поглощении этой опухолью F¹⁸-фтордезоксиглюкозы [14, 15].

Приводим собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее пример диагностики ЭГЭ печени.

У пациента К., 47 лет, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) по месту жительства были выявлены объемные образования печени. В течение последних 6 мес он отмечал снижение массы тела на 5 кг, периодически ощущал общую слабость. 9 января 2018 г. был госпитализирован.

При УЗИ от 10 января 2018 г. в печени выявлены множественные образования повышенной эхогенности, неоднородной эхоструктуры, с гипоехогенными зонами в центре, невыраженной акустической тенью и единичными локусами кровотока.

17 января 2018 г. была выполнена рентгеновская компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным

контрастным усилением (рис. 2). В паренхиме печени выявлены множественные частично сливающиеся, расположенные преимущественно субкапсулярно округлые образования (максимальный размер 42 мм).

Образования гиподенсивны относительно паренхимы печени в центральных отделах, изо- и гиподенсивны в периферических отделах. У 9 образований в периферических отделах – небольшие множественные участки обызвествления. В центральных отделах образований определялись единичные кальцинаты и жировые включения. Отмечалось незначительное прогрессирующее накопление контрастного препарата периферическими отделами образований.

Результаты исследования онкомаркеров: раковый эмбриональный антиген, СА 19-9, альфа-фетопротеин – в пределах нормальных значений. Биохимические показатели также находились в пределах нормы. Антитела к эхинококку не обнаружены.

С целью поиска костных метастазов 17 января выполнено радиоизотопное исследование (радиофармпрепарат – ^{99m}Tc -пирфотех), по данным которого очаговых изменений костей не выявлено.

Для уточнения диагноза больному дважды была проведена чрескожная трепан-биопсия образований правой доли печени под УЗ-контролем. При гистологическом исследовании от 16 января 2018 г. морфологическая картина была расценена как крайне подозрительная в отношении метастаза хрящобразующей опухоли в печени. При исследовании от 20 января зафиксированы воспалительные и дистрофические изменения паренхимы печени с пролиферацией желчных протоков, выявлена фиброзная ткань с дистрофией и некрозами, кальцинозом, группами клеточ хондроидного типа.

5 февраля 2018 г. пациенту выполнена операция: диагностическая лапароскопия, лапароскопическая биопсия образований левой доли печени (проведено иссечение 2 объемных образований левой доли печени).

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований выявлена эпителиоидная гемангиоэндотелиома. Таким образом, установлен окончательный диагноз: эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени.

Была определена тактика лечения, в том числе необходимость проведения химиоэмболизации.

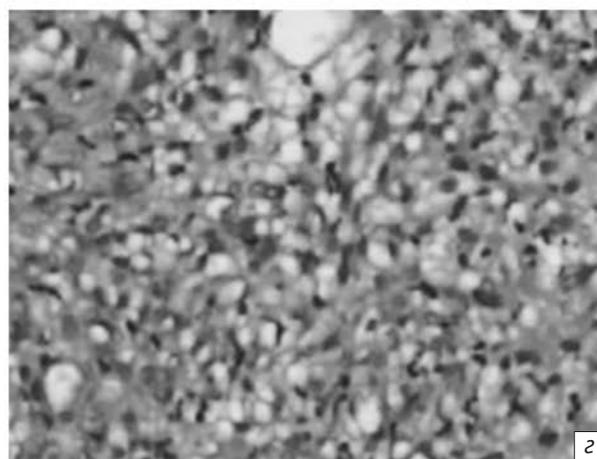
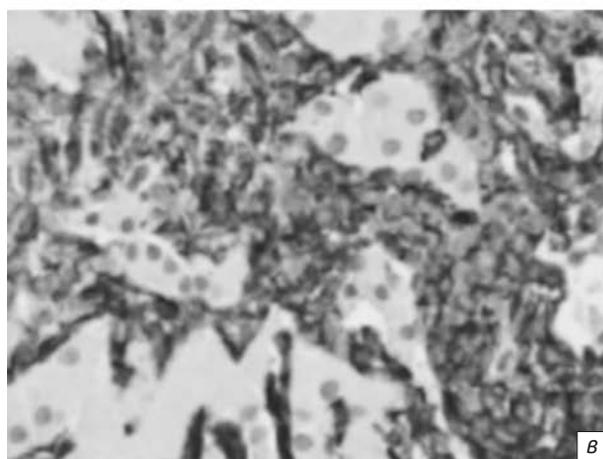
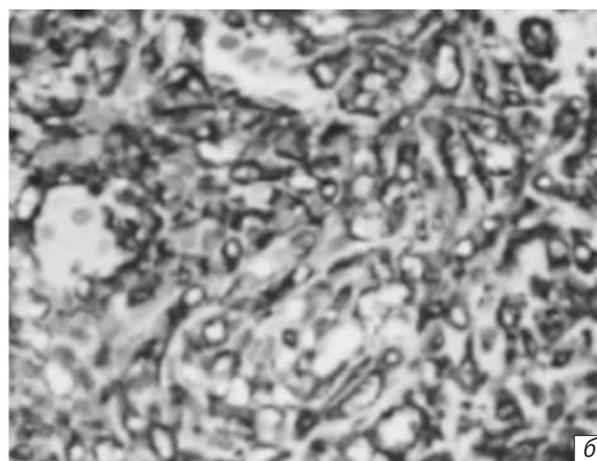
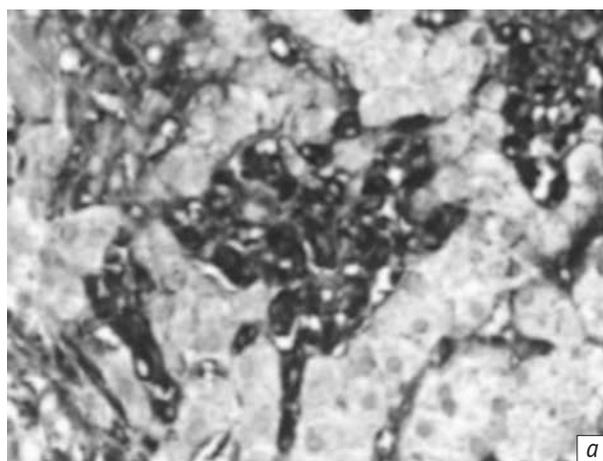


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание: выявляется антиген, связанный с фактором фон Виллебранда (а), CD34 (б) и CD31 (в). Препарат, окрашенный гематоксилином и эозином (z) [10]

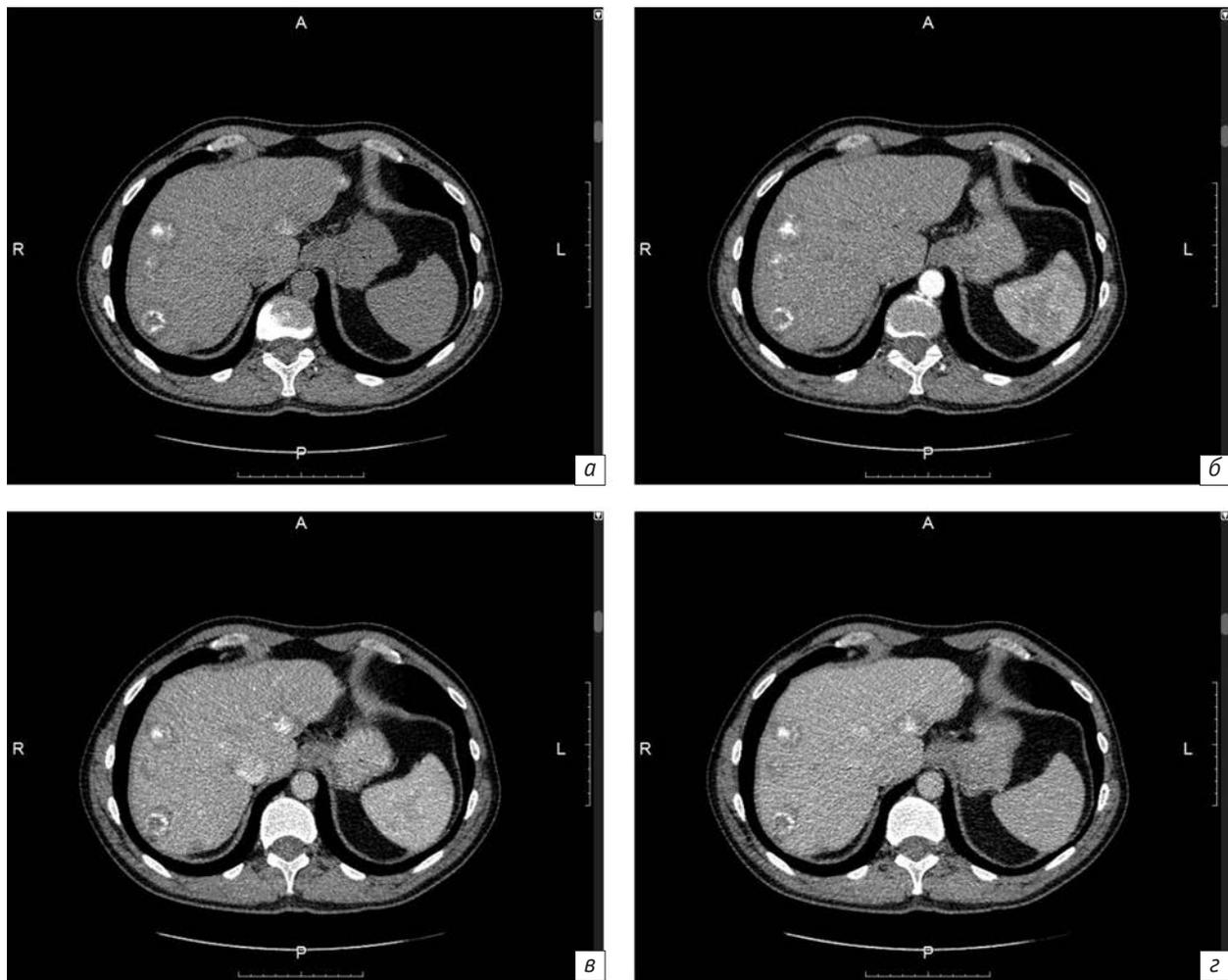


Рис. 2. МСКТ печени с внутривенным контрастным усилением (от 17.01.2018 г.), аксиальные срезы (а–г). Визуализируются множественные полиморфные очаги во II, VII, VIII сегментах печени

27 марта 2018 г. специалистами отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения госпиталя выполнена химиоэмболизация образований правой доли печени (рис. 3).

При контрольном КТ-исследовании от 18 июля – без выраженной динамики; форма, размеры и структура очагов не изменились (рис. 4).

31 июля выполнена повторная химиоэмболизация, а затем радиочастотная абляция восьми образований, расположенных в левой и правой долях печени. Наряду с образованиями печени субплеврально в IX сегменте левого легкого выявлен округлый солидный очаг 6 мм с тяжистыми контурами. За период с 17 января по 6 августа 2018 г. – без отрицательной динамики.

Поскольку за указанное время очаг не показал выраженного прогрессирования, было предложено дальнейшее его наблюдение.

В настоящее время пациент продолжает лечение, проведены дополнительные процедуры химиоэмболизации печени и радиочастотной абляции выявленных очагов; продолжается динамиче-

ский контроль образований печени и очага в левом легком.

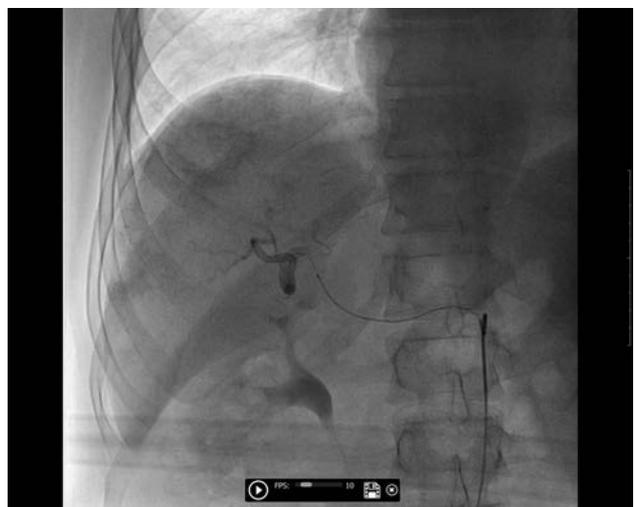


Рис. 3. Химиоэмболизация правой доли печени (от 27.03.2018 г.): визуализируются отдельные очаги, контрастированные в периферических отделах

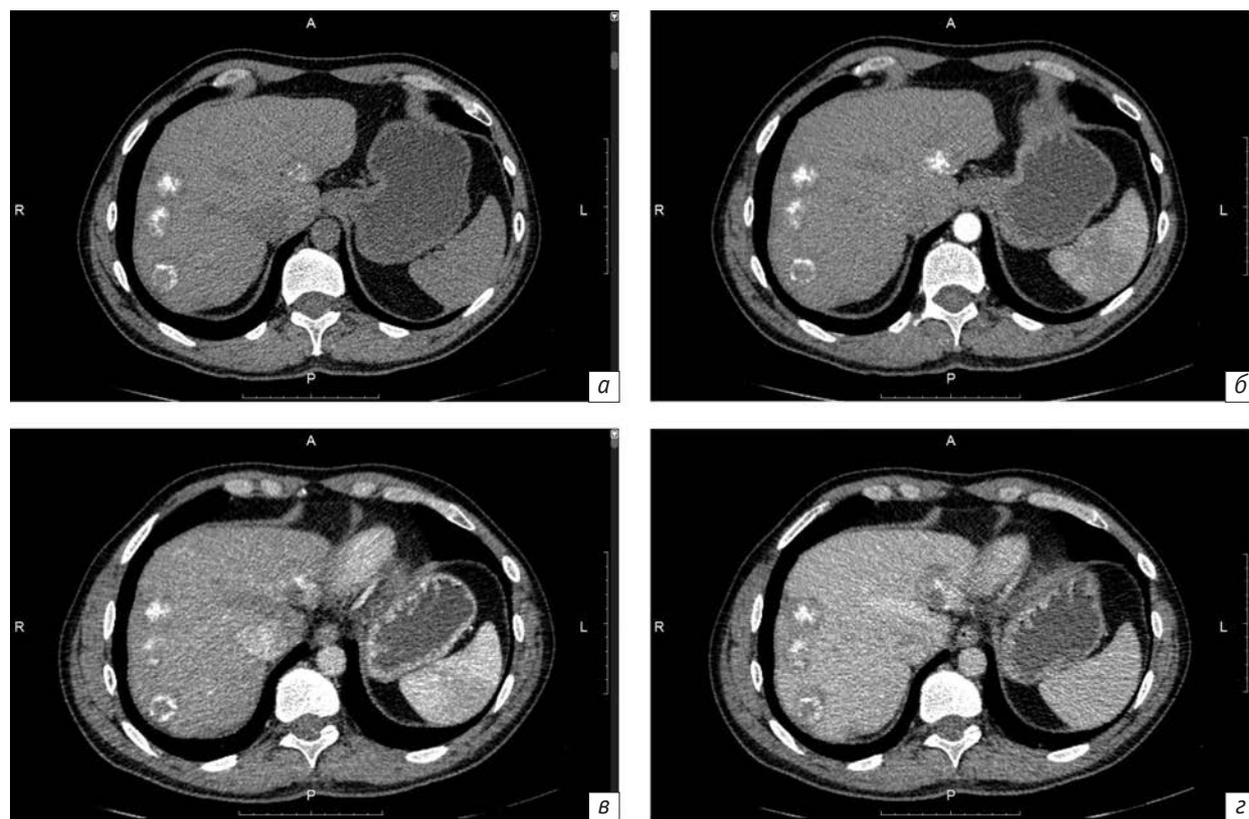


Рис. 4. Контрольная МСКТ печени с внутривенным контрастным усилением (от 18.07.2018 г.), аксиальные срезы (а–г). Визуализируются множественные полиморфные очаги во II, VII, VIII сегментах печени. По сравнению с исследованием от 17.01.2018 г. – без существенной динамики

Таким образом, несмотря на наличие характерных КТ- и МРТ-признаков изменений в печени, диагностика ЭГЭ остается сложной. В представленном случае особенностями выявленных очагов были выраженное обызвествление и низкая интенсивность

накопления контрастного препарата по периферии. На примере данного клинического случая показано, что результатов, полученных при лабораторных и лучевых методах исследования, может быть недостаточно для верификации окончательного диагноза.

Литература [References]

- Errani C., Zhang L., Shao S.Y., Hajdu M., Singer S., Maki R.G. et al. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Gen. Chrom. Cancer*. 2011; 50 (8): 644–53. DOI: 10.1002/gcc.20886
- Dail D.H., Liebow A.A., Gmelich J.T., Friedman P.J., Miyai K., Myer W. et al. Intravascular, bronchiolar, and alveolar tumor of the lung (IVBAT): an analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer*. 1983; 51 (3): 452–64. DOI: 10.1002/1097-0142(19830201)51:3<452::aid-cnrcr2820510317>3.0.co;2-m
- Weiss S.W., Enzinger F.M. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982; 50: 970–81. DOI: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5<970::aid-cnrcr2820500527>3.0.co;2-z
- Mascarelli P.E., Iredell J.R., Maggi R.G., Weinberg G., Breitschwerdt E.B. Bartonella species bacteremia in two patients with epithelioid hemangioendothelioma. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (11): 4006–12. DOI: 10.1128/JCM.05527-11
- Mesquita R.D., Sousa M., Trinidad C., Pinto E., Badiola I.A. New insights about pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: review of the literature and two case reports. *Case Rep. Radiol.* 2017; 2017: 5972940. DOI: 10.1155/2017/5972940
- Sardaro A., Bardoscia L., Petruzzelli M.F., Portalur M. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol. Rev.* 2014; 8 (2): 259. DOI: 10.4081/oncol.2014.259
- Zhou L., Cui M.Y., Xiong J., Dong Z., Luo Y., Xiao H et al. Spectrum of appearances on CT and MRI of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 69. DOI: 10.1186/s12876-015-0299-x
- Giardino A., Miller F.H., Kalb B., Ramalho M., Martin D.R., Rodacki K. et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a report from three university centers. Hemangioendothelioma epitelióide hepático: pesquisa em três centros universitários. *Radiol. Bras.* 2016; 49 (5): 288–94. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0059

9. Zhao X.Y., Rakhda M.I., Habib S., Bihi A., Muhammad A., Wang T.L. et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comparison of western and chinese methods with respect to diagnosis, treatment and outcome. *Oncol. Lett.* 2014; 7 (4): 977–83. DOI: 10.3892/ol.2014.1847
10. Chen Y., Yu R.S., Qiu L.L., Jiang D.Y., Tan Y.B., Fu Y.B. Contrast-enhanced multiple-phase imaging features in hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (30): 3544–53. DOI: 10.3748/wjg.v17.i30.3544
11. Gan L.U., Chang R., Jin H., Yang L.I. Typical CT and MRI signs of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Oncol. Lett.* 2016; 11 (3): 1699–706. DOI: 10.3892/ol.2016.4149
12. Ishak K.G., Sesterhenn I.A., Goodman Z.D., Rabin L., Stromeyer F.W. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum. Pathol.* 1984; 15: 839–52. DOI: 10.1016/s0046-8177(84)80145-8
13. Гусарев С.А., Желтовская В.Е., Писарева Е.М., Сигачева О.А. Клиническое наблюдение эпителиоидной гемангиоэндотелиомы печени. *Молодой ученый.* 2016; 10: 475–7. URL: <https://moluch.ru/archive/114/30311/> [Gusarev S.A., Zheltovskaya V.E., Pisareva E.M., Sigacheva O.A. Clinical observation of liver epithelioid hemangioendothelioma. *Young Scientist.* 2016; 10: 475–7 (in Russ.). URL: <https://moluch.ru/archive/114/30311/>]
14. Ergün E.L., Lim E. Increased FDG uptake in pulmonary epithelioid hemangioendothelioma. *Rev. Esp. Med. Nucl.* 2006; 25: 188–92. DOI: 10.1157/13088416
15. Rest C.C., Botton E., Robinet G., Conan-Charlet V., Bizais Y., Visvikis D. FDG PET in epithelioid hemangioendothelioma. *Clin. Nucl. Med.* 2004; 29: 789–92. DOI: 10.1097/00003072-200412000-00003

Сведения об авторах | Information about the authors

Коробкова Ирина Захаровна, к. м. н., доцент кафедры рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; orcid.org/0000-0003-0972-7030

Дрёмин Дмитрий Анатольевич, врач-рентгенолог, Главный клинический военный госпиталь

Какалов Сергей Михайлович, врач-рентгенолог, Главный клинический военный госпиталь

Кирсань Ирина Владимировна, врач-рентгенолог, Главный клинический военный госпиталь; orcid.org/0000-0002-7108-7305

Скрынников Илья Сергеевич*, врач-рентгенолог, Главный клинический военный госпиталь

E-mail: greg_ilya@list.ru

Угримов Алексей Александрович, врач-рентгенолог, Главный клинический военный госпиталь

Сорокин Максим Николаевич, врач-хирург, Главный клинический военный госпиталь

Irina Z. Korobkova, Cand. Med. Sc., Associate Professor of Radiology Chair, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; orcid.org/0000-0003-0972-7030

Dmitriy A. Dremine, Radiologist, Main Clinical Military Hospital

Sergey M. Kakalov, Radiologist, Main Clinical Military Hospital

Irina V. Kirsan', Radiologist, Main Clinical Military Hospital; orcid.org/0000-0002-7108-7305

Il'ya S. Skrynnikov*, Radiologist, Main Clinical Military Hospital
E-mail: greg_ilya@list.ru

Aleksey A. Ugrirov, Radiologist, Main Clinical Military Hospital

Maksim N. Sorokin, Surgeon, Main Clinical Military Hospital