

CASO CLÍNICO

Hemangioendotelioma epitelióide hepático: um caso de rápida progressão

Gabriela Duque^{a,*}, Paulo Souto^a, Albano Rosa^a, Hélder Rodrigues^b,
Mário Rui Silva^b, Sandra Lopes^a, Ernestina Camacho^a, Pedro Monsanto^a,
Maria Augusta Cipriano^b, Domingos Oliveira^b e Carlos Sofia^a

^a Serviço de Gastreterologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Serviço de Anatomia Patológica, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 20 de junho de 2011; aceite a 11 de setembro de 2011

Disponível na Internet a 29 de junho de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Hemangioendotelioma
epitelióide hepático;
Metástases;
Transplantação
hepática

KEYWORDS

Hepatic Epithelioid
Hemangioendothelioma;
Metastasis;
Hepatic
transplantation

Resumo O hemangioendotelioma epitelióide hepático (HEH) é um tumor vascular maligno raro, cujo potencial maligno é incerto. Os sinais e sintomas associados são mormente inespecíficos e a sua identificação é incidental. A heterogeneidade destes tumores nos métodos imagiológicos dificulta o seu diagnóstico e este só é estabelecido definitivamente pelo estudo anátomo-patológico. A estratégia terapêutica não está uniformizada e é, por vezes, controversa. Os autores apresentam um caso de um doente do sexo masculino, na quinta década de vida, com o diagnóstico de HEH, já com metastização pulmonar e óssea, cuja rápida deterioração clínica culminou no seu óbito, num período de tempo inferior a 2 meses.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastreterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A case with rapid progression

Abstract Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma (HEH) is a malignant vascular tumor, however its aggressive behavior is variable. Its signs and symptoms are not specific and its identification is incidental. The heterogeneity in the imagiologic exams difficult its diagnosis and this is only established in the histological examination. Its treatment is not standardized and is sometimes controversial. The authors present the clinical case of a male patient in the fifth decade of life, with the diagnosis of HEH with pulmonary and bone metastasis, with a rapid clinical deterioration that determined his death in a period of time inferior to 2 months.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Gastreterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: gabrieladunquepena@gmail.com (G. Duque).

Introdução

O hemangiendotelioma epitelióide hepático (HEH) é um tumor maligno vascular (OMS, 2002) raro, cujo potencial agressivo é variável e imprevisível. Pode cursar de forma indolente¹, regredir espontaneamente² ou causar o óbito em poucos dias após o diagnóstico³. Este caso relata um desfecho fatal.

Caso clínico

Doente de 49 anos, de raça caucasiana, internado no nosso serviço em 25/02/2011 para estudo de massa hepática volumosa. Clinicamente, o doente referia desconforto abdominal localizado no hipocôndrio direito com dois meses de evolução, acompanhado de quadro febril de instalação recente.

Dos antecedentes pessoais, de notar história de carcinoma basocelular da face, submetido a cirurgia há 8 anos, dislipidemia, hiperuricemia, e apneia do sono. Presentemente sem qualquer medicação. Antecedentes familiares irrelevantes.

O doente era portador de análises laboratoriais realizadas em ambulatório que revelavam uma GGT 220 U/L [valor de referência (VR) < 38], TGP 55 U/L (VR < 34), com os restantes parâmetro normais. Tinha realizado ecografia abdominal demonstrativa de lesão hepática no lobo direito com 15 cm e tomografia computadorizada (TC) toraco-abdominal, com identificação de volumosa formação nodular no segmento V/VI do fígado, com 15 × 11 cm, hipodensa que captava de forma heterogênea e outras formações nodulares adjacentes. O radiologista considerou o aspeto compatível com depósitos secundários hepáticos de tumor primitivo não evidente nesse exame.

Havia efetuado colonoscopia total que não revelou alterações e uma endoscopia digestiva alta que identificou uma papila de Vater procidente. Por esta razão, foi submetido a ecoendoscopia que confirmou a existência da mesma, mas sem aspeto neoplásico, e identificou a volumosa massa hepática no lobo direito, ultrapassando os limites do campo ecográfico, de ecotextura heterogênea e com outros nódulos contíguos de menores dimensões. Foi efetuada punção transduodenal com resultados inconclusivos.

Aquando do internamento, o doente apresentava-se consciente, orientado e colaborante, com pele e mucosas coradas, hidratadas e anictéricas, com bom estado geral, hemodinamicamente estável, febril (38°C) e sem adenomegalias. A auscultação cardiopulmonar não revelou alterações. O abdômen apresentava uma hepatomegalia dolorosa e os membros inferiores ligeiro edema bilateral.

Na avaliação laboratorial à entrada, encontrou-se anemia normocítica (Hb 9 g/dl; VR 11,7-16), leucocitose com neutrofilia (leucócitos 11,5 G/L; VR 4,3-11), hipoprotrombinemia (58%; VR 70-120), aumento das enzimas de colestase (GGT 317 U/l, FA 373 U/l; VR 30-120) com bilirrubina normal, hipoalbuminemia (3,1 g/dl; VR 3,5-5,2) e aumento da PCR (23,02 mg/dl; VR < 0,5).

Na gasometria era patente uma hipoxemia ligeira e na eletroforese das proteínas, um pico duvidoso na fração monoclonal gama. Os marcadores tumorais (CEA, CA 19,9, alfa-fetoproteína) eram normais. A ferritina apresentava-se

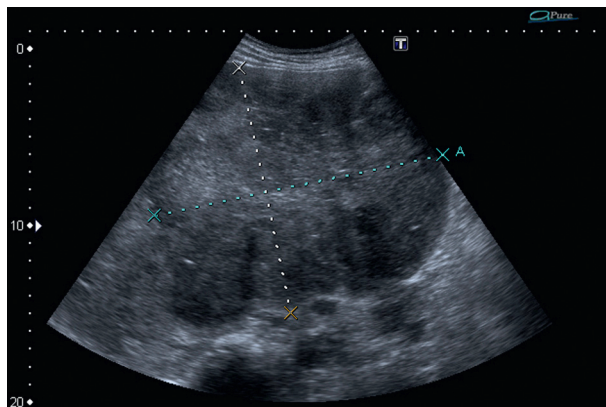


Figura 1 Ecografia hepática.

aumentada (1363 ng/ml; VR 10-300) e saturação de transferrina diminuídas (6%; VR 20-50). As serologias dos vírus da hepatite A, B e C foram negativas, bem como a pesquisa de CMV, EBS, HSV 1 e 2. A indagação de doenças infecciosas (nomeadamente *Coxiella burnetti*, *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia conorii*, sífilis, brucelose) e parasitoses (amebíase e quisto hidático) foram similarmente negativas.

A ecografia hepática (fig. 1) revelou volumosa formação sólida, hipoeoicônica, heterogênea e lobulada, com 19 cm de maior eixo, ocupando o lobo direito até ao segmento IV. O estudo Doppler mostrou a veia porta com fluxo hepatópeto, com velocidades aumentadas a nível do ramo direito; artéria hepática permeável com velocidades altas, principalmente no ramo direito, e com um ramo nutritivo para a lesão tumoral. A TC evidenciou (figs. 2 e 3) várias formações nodulares hepáticas, a maior ocupando o segmento IV com cerca de 16 × 12 cm, com áreas hipodensas (prováveis zonas

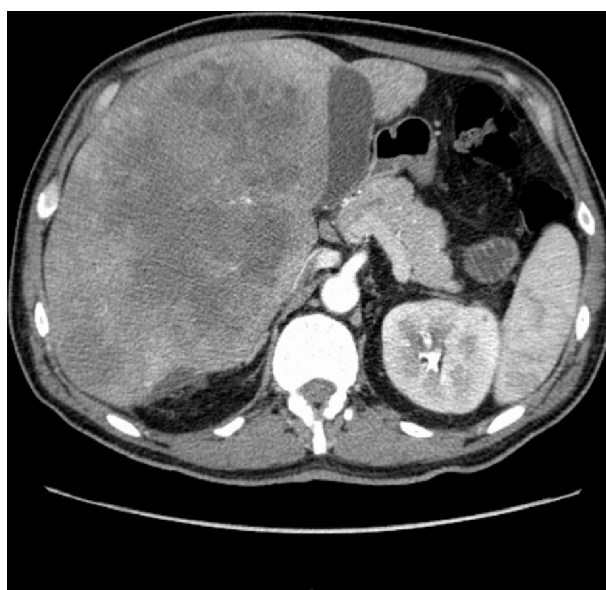


Figura 2 Lesão hepática na TC (corte transversal): hepatomegalia heterogênea à custa de várias formações nodulares, a maior ocupando o lobo direito e segmento IV com cerca de 16 × 12 cm, heterogênea e com áreas hipodensas, em provável relação com necrose.



Figura 3 Lesão hepática na TC (corte coronal).

de necrose), sofrendo moderado efeito de realce em fase arterial, mantendo-se nas fases subsequentes (portal e tardia). Alguns nódulos condicionavam retração da cápsula. Havia ligeiro derrame peritoneal sub-hepático. A nível torácico foram observados vários nódulos pulmonares, o maior à direita com 9 mm e derrame pleural bilateral vestigial. A punção percutânea ecoguiada do nódulo revelou tratar-se de um HEH: cilindros de parênquima hepático com infiltração numa das extremidades de neoplasia constituída por células epitelioides de pleomorfismo moderado com citoplasma amplo e eosinofílico (fig. 4), com positividade para a vimentina (fig. 5) e CD 31 (fig. 6).

A tomografia por emissão de positrões revelou exuberante envolvimento hipermetabólico hepático e medular/ósseo e a cintigrafia do esqueleto demonstrou alterações cintigráficas na grelha costal. Perante estes resultados e um quadro de hipercalcémia, realizou-se medulograma que não identificou a presença de células estranhas à medula óssea.

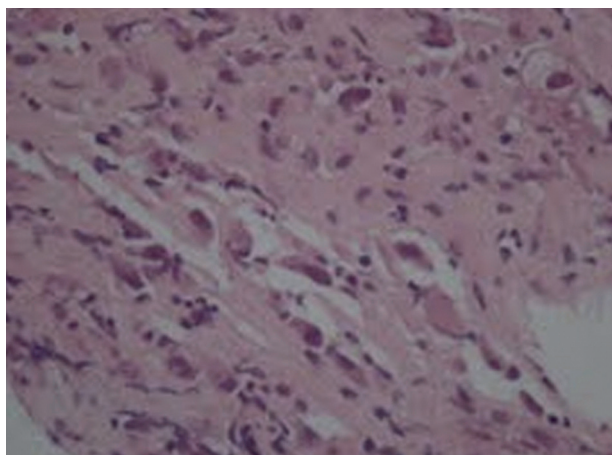


Figura 4 Área tumoral mais celular mostrando abundantes células epitelioides e invasão de sinusoides (HE; 400×).

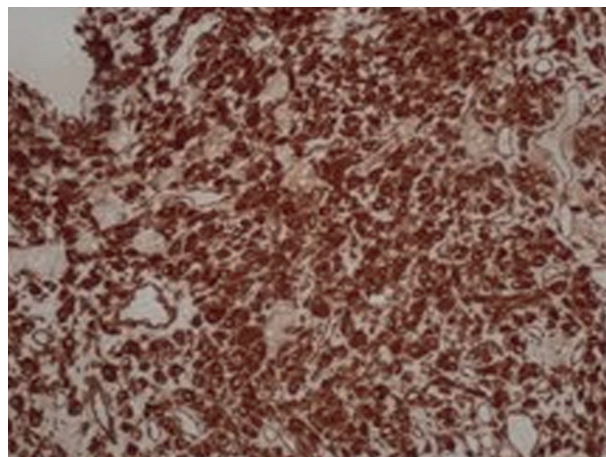


Figura 5 Células tumorais expressando vimentina (200×).

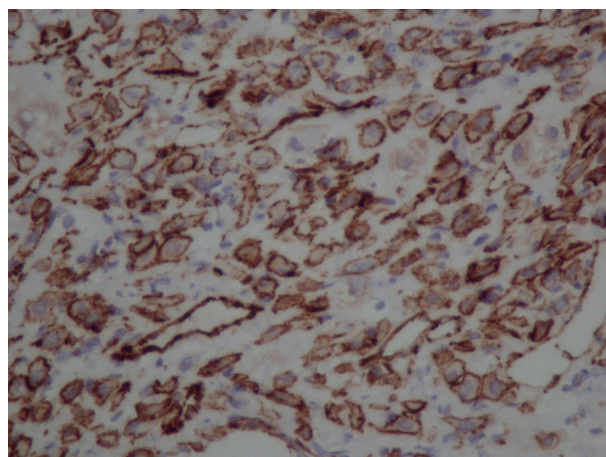


Figura 6 Células tumorais mostrando positividade para CD31 (400×).

Apresentou febre (>38°C) ao longo de todo o internamento, de predomínio vespertino, de difícil cedência aos antipiréticos e refratária à medicação antibiótica (associação de imipenem/cilastina e metronidazol durante 10 dias). Hemoculturas e uroculturas repetidas sempre negativas. O doente não tolerou a instituição de naproxeno.

A evolução dos parâmetros analíticos (tabela 1) decorreu com leucocitose mantida, anemia com necessidades

Tabela 1 Evolução dos parâmetros analíticos

Parâmetro analítico	Entrada	08/03	22/03	04/04	13/04
Leucócitos (G/L)	11,5	16,4	20,2	21,7	21,1
Hemoglobina (G/dL)	9	7,7	8,2	8,1	8,1
Plaquetas (G/L)	332	428	488	277	139
Protombinémia (%)	58	50	57	50	46
GGT (U/L)	317	609	648	408	340
FA (U/L)	373	455	675	597	511
TGO (U/L)	34	20	45	24	45
TGP (U/L)	46	13	64	34	16
BLR T (mg/dL)	0,6	0,4	1,2	1,8	2,3
PCR (mg/dL)	23,02	23,07	25,87	26,89	27,3

recorrentes de transfusão de GV (17 unidades no total), trombocitose, hipoxemia (valores mínimos de PO₂ de 63,8 mmHg), aumento progressivo da GGT e FA, PCR persistentemente aumentada e hipoalbuminemia.

Inicialmente o cálcio era normal, tendo atingido um máximo corrigido de 12,3 mg/dl, associado a prostração e mialgias, com necessidade de terapêutica com ácido zoletrônico, com melhoria clínica e analítica.

A restante terapêutica instituída consistiu ainda em fluidoterapia, albumina humana, fitomenadiona, furosemida e analgesia.

Foi ponderada a realização de transplante hepático, tendo sido apresentado à equipa responsável do nosso hospital, que considerou haver contra-indicações, nomeadamente a febre persistente, a existência de prováveis lesões metastáticas pulmonares e ósseas e a degradação galopante do estado geral com emagrecimento e alteração do estado de consciência com total dependência para as atividades da vida diária. O doente acabou por falecer após 51 dias de internamento.

Discussão

O hemangioendotelioma epitelióide foi relatado pela primeira vez por Weiss e Erzinger, em 1982⁴, ao descrever um grupo de 41 doentes com tumores de tecidos moles, vasculares, de origem endotelial. A sua localização hepática foi descrita pela primeira vez, em 1984, por Ishak et al.⁵ com uma série de 32 casos. Outras localizações possíveis são o pulmão, baço, cérebro, meninges, coração, estômago e gânglios linfáticos⁶.

O HEH é um tumor raro, cuja incidência é inferior a 0,1/100 000⁷, afetando preferencialmente o género feminino com uma razão de 3:2^{5,7} e a raça caucasiana.

A variante hepática foi descrita como a mais agressiva, tendo sido documentada uma percentagem de 36,7 até 60%^{6,8} de doença metastática nestes casos mais frequentemente nos pulmões, seguido dos gânglios linfáticos abdominais, omento e mesentério⁹.

As complicações associadas à doença localmente avançada são a rotura espontânea¹⁰, o síndrome Kasabach-Merritt¹¹ com sequestro de plaquetas a nível da lesão vascular com trombocitopenia de consumo¹² e o síndrome de Budd-Chiari¹³.

A maioria dos pacientes apresenta sintomas inespecíficos (dor no hipocôndrio direito, perda de peso, náuseas e vômitos) e frequentemente são assintomáticos com a descoberta acidental do tumor. Estão descritos casos de falência hepática fulminante como forma de apresentação¹⁴. O sinal mais frequentemente observado no exame objetivo é a hepatoesplenomegalia⁶. A exposição a agentes como o contraste, anticoncepcionais orais, cloreto de polivinilo, asbestos, bem como traumatismo hepático, hepatite vírica ou cirrose biliar primária têm sido atribuídos como putativos agentes causais¹⁵.

A heterogeneidade destes tumores dificulta o seu diagnóstico através dos métodos imagiológicos clássicos. As lesões são frequentemente nodulares, de distribuição periférica ou subcapsular que crescem e coalescem, formando uma massa confluyente dominante. Esta descrição foi relatada primeiramente por Furui et al.¹⁶, sugerindo que as

lesões nodulares seriam um estágio inicial e gradualmente estas se tornariam difusas. A ecografia revela lesões geralmente heterogêneas e hipoecogénicas, podendo também ser isoecogénicas, geralmente com halo hipoecoico ou ainda hiperecogénicas. A TC evidencia uma lesão heterogênea, com realce periférico e central após contraste endovenoso, retração capsular, calcificações no seu interior e hipertrofia compensatória do parênquima poupado^{6,15}. Alomari et al. descreveram um sinal designado como *lollipop sign*, que pode ser observado quer na TC quer na ressonância magnética, consistindo na terminação abrupta da veia porta ou da artéria hepática na periferia da massa, conferindo este aspeto um achado específico desta entidade¹⁷.

Os achados laboratoriais não são diagnósticos. Os marcadores tumorais (alfafetoproteína, CEA e CA 19,9) são normais, estando a sua utilidade acoplada à exclusão de outros tumores primários ou metastáticos do fígado. As enzimas mais frequentemente alteradas são a FA, GGT, seguidas das aminotransferases e da bilirrubina⁶.

O diagnóstico definitivo do HEH é estabelecido por estudo anátomo-patológico, particularmente por imunohistoquímica. É um tumor vascular, composto por grandes células endoteliais com citoplasma abundantemente eosinofílico e limites bem definidos que mimetizam células epiteliais⁹. Produz um efeito de zona, centralmente com necrose de coagulação, seguida de zona de proliferação fibro-hialina onde se reconhecem espaços porta, raros hepatócitos aprisionados e algumas células pleomórficas. A área mais periférica contém tecido hepático com embolização sinusoidal e vascular por uma neoplasia com aumento progressivo de celularidade, constituída maioritariamente por células epitelioides e algumas dendríticas. As células tumorais expressam fator VIII, Vimentina, CD 31 e/ou CD 34 e são negativas para o anticorpo HMB45 e para um painel de citoqueratinas¹⁸.

A estratégia terapêutica para abordagem destes tumores não está uniformizada devido à sua raridade, heterogeneidade e evolução clínica variável. Os principais fatores decisivos da abordagem terapêutica são: a forma do envolvimento hepático e a existência de lesões extra-hepáticas. A existência de localizações secundárias dificulta a decisão, tornando-a controversa.

A ressecção cirúrgica constitui a terapêutica de primeira linha. Deve ser aplicada em doentes com doença hepática localizada, o que constitui um cenário clínico pouco frequente¹⁴. Devido ao facto de a maioria das lesões serem multicêntricas, aquando do diagnóstico, frequentemente não é possível a sua aplicação. Estima-se que mais de 4/5 dos doentes possuam doença multifocal e/ou bilobar e que mais de 1/3 apresentem envolvimento extra-hepático aquando do diagnóstico. Estão descritas taxas de sobrevida de 100, 85 e 75% após o primeiro, terceiro e quinto anos da ressecção nos doentes elegíveis⁶. A ressecção paliativa não é recomendada pois os tumores tendem a comportar-se de forma mais agressiva após a sua execução. Uma possível explicação é a reatividade das células tumorais restantes aos fatores de crescimento hepatotrópicos que promovem a regeneração hepática¹⁹. Este fenómeno pode surgir em ressecções presumivelmente curativas com doença extensa pelo que, por essa razão, deverão ser considerados para transplante em detrimento da ressecção cirúrgica.

A transplantação é a modalidade terapêutica mais comum. Aliás, fundamentado na incapacidade de prever a agressividade do HEH e na limitada aplicabilidade da ressecção hepática, a implementação de transplantação hepática tornou-se mais abrangente.

A existência de doença extra-hepática não constitui contraindicação, sendo, no entanto, controversa. Se, num estudo englobando 25 doentes com HEH, Cardinal et al.¹⁴ identificaram a presença de doença extra-hepática como fator preditivo negativo na sobrevida média dos doentes submetidos a transplantação, outros estudos não o comprovam. Lerut et al.²⁰ descreveram, tendo por base o registo europeu de transplantação hepática, a sua realização em 59 doentes com HEH com resultados excelentes: sobrevida ao 1, 3 e 10 anos de 93, 83 e 72%, respetivamente. Avaliaram vários fatores prognósticos aquando do transplante, concluindo que a existência de doença extra-hepática, bem como o envolvimento linfático não constituem contraindicações para o tratamento. No entanto, a invasão microvascular e/ou macrovascular, está associada à redução significativa da sobrevida.

Também Rodriguez et al.²¹ reportaram bons resultados, com sobrevidas de 80, 68 e 64% aos 1, 3 e 5 anos, respetivamente, em 110 doentes registados no United Network for Organ Sharing nos Estados Unidos da América. Considerando que a maioria destes doentes possuía doença avançada, constituem resultados excelentes. Mehrabi et al.⁶, numa revisão compreensiva da literatura mundial, englobando 434 doentes, descreveu as várias abordagens terapêuticas. Destes, particularizando, 128 doentes foram submetidos a transplantação hepática, com sobrevida global ao primeiro e terceiro anos de 96, e 54,5%, respetivamente.

Assim, a transplantação hepática permanece como uma opção terapêutica razoável, mesmo em doentes com doença extra-hepática. A sobrevida destes doentes é comparável à dos doentes transplantados por cirrose hepática²².

Drogas antineoplásicas, tais como a talidomida, têm mostrado benefícios como terapêuticas adjuvantes ou como terapêutica inicial na doença irrisecável²³, assim como o interferon α -2 b²⁴.

A aplicação de quimioembolização transarterial poderá ser útil em doentes com doença hepática avançada, em lista de espera para transplante⁶, embora o seu papel como terapêutica coadjuvante no transplante hepático ainda não esteja claramente determinado. Também doentes com localizações secundárias, tratados com esta modalidade terapêutica, parecem alcançar maior sobrevida do que com as modalidades cirúrgicas, poupando-os às suas comorbilidades¹⁴.

Há casos reportados de quimioterapia intra-arterial com redução do tamanho do tumor e sobrevida até 80 meses¹⁵. Os regimes quimioterapêuticos, de administração sistémica, estão longe de ser consensuais. Aqui, também múltiplos casos clínicos são reportados, utilizando múltiplos agentes, isolados ou em associação, com resultados díspares^{14,25,26}. Estas descrições apresentam-se sob a forma de casos clínicos, constituindo apenas casos descritivos, com falta de evidência constatada e de difícil interpretação, pela ausência de regimes terapêuticos uniformes e pela inexistência de estudos prospetivos.

A maioria dos regimes de radioterapia (RT) foi administrada em conjugação com QT, pelo que as conclusões acerca da sua eficácia são problemáticas.

Até ao momento, não estão determinados elementos prognósticos que permitam diferenciar os doentes com HEH menos agressivos, dos indivíduos com uma doença mais agressiva, de forma a instituir uma atitude expectante ou, por outro lado, mais incisiva.

Descrevemos o caso de um HEH manifestado num homem na quinta década de vida, sob a forma de desconforto no hipocôndrio direito. Apresentava-se já com um tumor de grandes dimensões, com suspeita de invasão pulmonar e óssea, e a evolução cursou com deterioração do estado geral de forma galopante, tendo falecido em menos de 2 meses após o diagnóstico. Este caso realça a imprevisibilidade do HEH, bem como a sua dificuldade diagnóstica em termos de imagem, principalmente na ausência do *lollipop sign*.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Oshima N, Terajima H, Hosotani R. Surgical Therapy for a solitary form of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: A long-term survival case. *Case Rep Gastroenterol*. 2009;28:214–21.
- Otrock ZK, Al-Kutoubi A, Kattar MM, Zaatari G, Soweid A. Spontaneous complete regression of hepatic epithelioid haemangioendothelioma. *Lancet Oncol*. 2006;7:439–41.
- Komatsu Y, Koizumi T, Yasuo M, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, et al. Malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma with rapid progression and fatal outcome. *Inter Med*. 2010;49:1149–53.
- Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*. 1982;50:970–81.
- 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;15:839–52.
- Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmiech BM, Hallscheidt P, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*. 2006;107:2108–21.
- Hertl M, Cosimi A. Liver Transplantation for malignancy. *The Oncologist*. 2005;10:269–81.
- Mani H, Van Thiel DH. Mesenchymal tumors of the liver. *Clin Liver Dis*. 2001;5:416–8.
- Makhlouf HR, Ishak KG, Goodman ZD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer*. 1999;85:562–82.
- Lau WY, Dewar GA, Li AK. Spontaneous rupture of hepatic epithelioid hemangio-endothelioma. *Aust N Z Surg*. 1989;59:972–4.
- Frider B, Bruno A, Selser J, Vanesa R, Pascual P, Bistoletti R. Kasabach-Merrit syndrome and adult hepatic epithelioid hemangioendothelioma an unusual association. *J Hepatol*. 2005;42:282–3.
- 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;49:1673–5.

13. Clements D, Hubscher S, West R, Elias E, McMaster P. Epithelioid haemangioendothelioma. A case report. *J Hepatol.* 1986;2:441-9.
14. Cardinal J, De Vera M, Marsh JW, Steel JL, Geller DA, Fontes P, et al. Treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a single institution experience with 25 cases. *Arch Surg.* 2009;144:1035-9.
15. Woodall C, Scoggins C, Lewis A, McMasters KM, Martin RC. Hepatic malignant epithelioid hemangioendothelioma a case report and review of the literature. *Am Surg.* 2008;74:64-8.
16. Furui S, Itai Y, Ohtomo K, Yamauchi T, Takenaka E, Iio M, et al. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of five cases. *Radiology.* 1989;171:63-8.
17. Alomari I. The lollipop sign: a new cross-sectional sign of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Radiol.* 2006;59:460-4.
18. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Blanc JF, Balabaud C. Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults. *Semin Liver Dis.* 2008;28:302-14.
19. 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 Surgery.* 1999;5:526-31.
20. Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, et al. European liver transplant registry. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg.* 2007;246:949-57.
21. 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;12:110-6.
22. Nudo CG, Yoshida EM, Bain VG, Marleau D, Wong P, Marotta PJ, et al. Liver transplantation for hepatic epithelioid hemangioendothelioma: the Canadian multicentre experience. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:821-4.
23. Raphael C, Hudson E, Williams L, Lester JF, Savage PM. Successful treatment of metastatic epithelioid hemangioendothelioma with thalidomide: a case report. *J Med Case Reports.* 2010;4:413.
24. 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;37:4354-8.
25. Idilman R, Dokmeci A, Beyler AR, Bastemir M, Ormeci N, Aras N, et al. Successful medical treatment of an epithelioid hemangioendothelioma of liver. *Oncology.* 1997;54:171-5.
26. Ji ZF, Shen XZ, Zhang DY, Liu HY, Zhou Y, Guo MY, et al. Epithelioid hemangioendothelioma: a report of six patients. *J Dig Dis.* 2010;11:254-8.