

Епітеліоїдна гемангіоендотеліома печінки і вагітність (Огляд літератури та клінічне спостереження)

В.І. Медведь, А.Є. Гусєва, К.М. Дуда, О.С. Шевченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Стаття присвячена аналізу наукових публікацій, які піднімають питання етіології, патогенетичних механізмів, тактики ведення пацієнток з епітеліоїдною гемангіоендотеліомою.

Епітеліоїдні гемангіоендотеліоми – судинні пухлини, які уражують печінку, селезінку, легені та багато інших органів і тканин. Пухлина є злоякісною, має метастатичний потенціал та варіабельний перебіг. Частота становить менше 0,1 на 100 000 населення. Етіологія невідома. Проводять дослідження молекулярно-генетичних механізмів розвитку патології, і на сьогодні встановлено зв'язок виникнення епітеліоїдної гемангіоендотеліоми з білком WWTR1-CAMTA1. З метою діагностики використовують візуалізацію, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію, для яких характерні типові ознаки: «знак білої мішені», «знак льодяника». Стандарти лікування епітеліоїдної гемангіоендотеліоми відсутні. Застосовують хіміотерапію, радіочастотну абляцію, хірургічні втручання та трансплантацію печінки.

У медичній літературі описано лише 8 випадків епітеліоїдної гемангіоендотеліоми під час вагітності, три з яких стосуються однієї жінки. Серед них: пухлина печінки з прогресуванням, що закінчилося перинатальною та материнською смертністю; епітеліоїдна гемангіоендотеліома печінки з народженням живої доношеної дитини; мультифокальна злоякісна гемангіоендотеліома печінки з передчасними пологами шляхом кесарева розтину та розвитком сепсису у матері; пухлина піднебіння із залученням ротоглотки та народженням дитини у фізіологічні терміни; пресакральна пухлина, діагноз якої був підтверджений після вагітності; рецидивний перебіг внутрішньочерепної епітеліоїдної гемангіоендотеліоми з ураженням печінки та серця і трьома акушерськими випадками.

У статті описано клінічний випадок епітеліоїдної гемангіоендотеліоми печінки у вагітної з резекцією лівої частки печінки в анамнезі. Представлено ведення даного випадку зі своєчасною діагностикою, розродженням на 35-у тижні шляхом кесарева розтину. Народилася дитина чоловічої статі, з масою тіла 2500 г, зростом 48 см у задовільному стані. Тромбопрофілактику проведено протягом 10 днів, лактацію виключено.

Ключові слова: вагітність, епітеліоїдна гемангіоендотеліома, пухлина печінки, онкологія.

Epithelioid hemangioendothelioma of the liver and pregnancy (Literature review and clinical case)

V.I. Medved, A.Ye. Husieva, K.M. Duda, A.S. Shevchenko

The article is devoted to the analysis of scientific publications about the etiology, pathogenetic mechanisms, and management of the patients with epithelioid hemangioendotheliomas.

Epithelioid hemangioendothelioma is the vascular tumor that affects liver, spleen, lungs, and various other organs and tissues. The tumor is malignant with high metastatic potential and variable course. The frequency of it is less than 0.1 per 100,000 population. The etiology is unknown. The role of the molecular and genetic mechanisms is studied, and today an association of the WWTR1-CAMTA1 protein in the development of epithelioid hemangioendothelioma was determined.

Visual examination, computed tomography and magnetic resonance imaging, which are characterized by typical signs: «white target sign», «lollipop sign» are used for the diagnosis. There are no treatment standards for epithelioid hemangioendothelioma. Chemotherapy, radiofrequency ablation, surgery, and liver transplantation are used

Only 8 cases of epithelioid hemangioendothelioma during pregnancy have been described in the medical literature, three cases of which are connected with one woman. Among them: progressive liver tumor with negative outcomes – the perinatal and maternal mortality; epithelioid hemangioendothelioma of the liver with the birth of a live, full-term baby; multifocal malignant hemangioendothelioma of the liver with premature birth by cesarean section and the development of sepsis in the mother; palate tumor involving the oropharynx and the birth of a child in physiological terms; presacral tumor, the diagnosis of which was confirmed after pregnancy; recurrent course of intracranial epithelioid hemangioendothelioma with liver and heart damage and three obstetric cases.

The article describes a clinical case of epithelioid hemangioendothelioma of the liver in a pregnant woman with a history of resection of the left lobe of the liver. The management of this case with timely diagnosis, delivery at 35 weeks by cesarean section of the child in a satisfactory state is presented. The woman delivered a male infant weighing 2500 g, height 48 cm in satisfactory condition. Thromboprophylaxis was performed for 10 days, lactation was excluded.

Keywords: pregnancy, epithelioid hemangioendothelioma, liver tumor, oncology.

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени и беременность (Обзор литературы и клиническое наблюдение)**В.И. Медведь, А.Е. Гусева, Е.М. Дуда, А.С. Шевченко**

Статья посвящена анализу научных публикаций, которые поднимают вопросы этиологии, патогенетических механизмов, тактики ведения пациенток с эпителиоидными гемангиоэндотелиомами.

Эпителиоидные гемангиоэндотелиомы – сосудистые опухоли, которые поражают печень, селезенку, легкие и много других органов и тканей. Опухоль является злокачественной, с метастатическим потенциалом и вариабельным течением. Частота составляет менее 0,1 на 100 000 населения. Этиология неизвестна. Проводят исследования молекулярно-генетических механизмов развития патологии, и на сегодня установлена связь возникновения эпителиоидной гемангиоэндотелиомы с белком WWTR1-SAMTA1. С целью диагностики используют визуализацию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, для которых характерны типичные признаки: «знак белой мишени», «знак леденца». Стандарты лечения эпителиоидной гемангиоэндотелиомы отсутствуют. Применяют химиотерапию, радиочастотную абляцию, хирургические вмешательства и трансплантацию печени.

В медицинской литературе описано всего 8 случаев эпителиоидной гемангиоэндотелиомы во время беременности, три из которых относятся к одной женщине. Среди них: опухоль печени с прогрессированием, что закончилось перинатальной и материнской смертностью; эпителиоидная гемангиоэндотелиома печени с рождением живого доношенного ребенка; мультифокальная злокачественная гемангиоэндотелиома печени с преждевременными родами путем кесарева сечения и развитием сепсиса у матери; опухоль гортани с привлечением ротоглотки и рождением ребенка в физиологические сроки; пресакральная опухоль, диагноз которой был подтвержден после беременности; рецидивирующее течение внутричерепной эпителиоидной гемангиоэндотелиомы с поражением печени и сердца и тремя акушерскими случаями.

В статье описан клинический случай эпителиоидной гемангиоэндотелиомы печени у беременной с резекцией левой доли печени в анамнезе. Представлено ведение данного случая со своевременной диагностикой, родоразрешением на 35-й неделе путем кесарева сечения. Родился ребенок мужского пола, с массой тела 2500 г, ростом 48 см в удовлетворительном состоянии. Тромбопрофилактику проведено в течение 10 дней, лактацию исключили.

Ключевые слова: беременность, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, опухоль печени, онкология.

Загальні відомості про епітеліоїдні гемангіоендотеліоми

Епітеліоїдні гемангіоендотеліоми (ЕГ) – це судинні пухлини, які уражують печінку, селезінку, легені та багато інших органів і тканин [21], але найчастіше печінку. Уперше це захворювання описано у 1982 році Weiss та Enzinger [34].

Дані пухлини є дуже рідкісними, частота становить менше 0,1 на 100 000 населення [21]. У зв'язку з такою низькою частотою етіологія і патогенез хвороби вивчені недостатньо, наявні наукові дані обмежені.

Відомо, що частіше хворіють жінки, ніж чоловіки (співвідношення 3:2), більше уражується права частка печінки, ніж ліва. Пухлини інколи мають безсимптомний перебіг, але можуть клінічно проявлятися, переважно болем у правому верхньому квадранті живота. Позапечінково уражуються легені, регіональні лімфатичні вузли, очеревина, селезінка, кістки, діафрагма.

Етіологія напевне невідома, припускають зв'язок з оральними контрацептивами, вінілхлоридом, азбестом, травмами печінки, вірусним гепатитом, первинним білірним цирозом печінки та вживанням алкоголю [25].

Молекулярний фон ЕГ досі досліджується. Errani та співавтори [6] прагнули визначити генетичні зміни у хворих за ЕГ незалежно від місця розташування пухлини. Виявлено характерну хромосомну транслокацію – Т(1;3) (р 36; q 25). Гени, які беруть участь у транслокації, – WWTR1 та SAMTA1. Це, у свою чергу, призводить до формування фактора транскрипції гібридного білка WWTR1-SAMTA1. Вважається, що мутації, які змушують WWTR1 затримуватися в ядрі за допомогою таких факторів транскрипції, як TEAD 1–4, спричиняють онкогенез. З іншого боку, SAMTA1 є активатором транскрипції, що належить до сімейства білків, які зв'язують кальмодулін. SAMTA1 поводить як пухлина-супресор, і її видалення призводить до онкогенезу. Отже,

Errani та співавтори рекомендували використовувати WWTR1-SAMTA1 як маркер ЕГ.

Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я описують цю пухлину як високоепітеліальну, з метастатичним потенціалом та варіабельним перебігом (повільним і прогресуючим) [2, 28]. Через ендотеліальне походження ці пухлини експресують білок FLI-1, що є більш специфічним для ЕГ, ніж інші ендотеліоїдні маркери, такі, як CD31 та CD34.

Візуалізація є невід'ємною частиною процесу виявлення пухлини та метастазування. Існують два різних типи ЕГ печінки. На ранніх стадіях – нодулярний тип, на заданих стадіях – дифузне захворювання зі злиттям різних ділянок ураження. Ультразвукове дослідження, переважно з кольоровим доплером, може бути першим методом для розпізнавання захворювання та виявлення внутрішньопухлинної судинності.

Безконтрастна комп'ютерна томографія (КТ), на відміну від контрастної КТ, може краще візуалізувати основну масу пухлини, оскільки додатково може виявлятися капсульна ретракція та грубі вузликові внутрішньопухлинні кальцинати, які бувають наявні у близько 25% випадків. Проте ці прояви не є специфічними для ЕГ печінки і можуть спостерігатися також при метастатичних ураженнях та холангіокарциномах [3].

При контрастній КТ та магнітно-резонансній томографії (МРТ) характерним є «знак білої мишени» («white target sign») – зовнішнє аваскулярне кільце, що не накопичує контрасту, та «знак льодяника» («lollipop sign») – звуження та наближення ворітної та печінкової вен та їхніх гілок до пухлини (рис. 1). МРТ для діагностики ЕГ є кращим за КТ методом завдяки здатності виявляти менші субкапсулярні ураження [9].

Здорові гепатоцити експресують високі рівні ферменту глюкозо-6-фосфатази, що своєю чергою призводить до швидкого розчинення сигналу фтордизоксиглюкози

(FDG) щодо злоякісної тканини. Тільки печінка та нирки містять даний фермент. Він необхідний для поповнення рівня глюкози в крові і бере участь у глікогенолізі. FDG – біологічний аналог глюкози, що застосовують у позитронно-емісійній томографії (ПЕТ). Клітини пухлини значно інтенсивніше за інші поглинають глюкозу, і при ПЕТ-скануванні ділянки накопичення препарату відповідають накопиченню пухлинних клітин.

Однак ЕГ печінки може демонструвати різні рівні глюкозо-6-фосфатази, тому поглинання та виведення FDG є непередбачуваним. Через це ПЕТ/КТ не може бути методом виявлення ЕГ печінки [30].

Стандартів лікування ЕГ печінки наразі не існує. Варіанти лікування є різні, результати їхні суперечливі. Автори пропонують хіміотерапію, радіочастотну абляцію, хірургічні втручання та трансплантацію печінки. Проте жоден з цих методів не гарантує 100% результату.

У літературі описані дані щодо медикаментозного лікування з використанням преднізолону, пропранололу або їхньої комбінації у дітей [5], що приводило до регресії пухлини. Через зв'язок ЕГ печінки з гіпотиреозом L-тироксин може знадобитися пацієнтам з низьким рівнем T_3 та T_4 . Etnad та співавтори стверджують, що лікування ЕГ печінки слід починати з ретельного спостереження, потім медикаментозного лікування, а далі – хіміотерапія [5].

Ефективність хіміотерапії з використанням інтерферону, вінкрестину або циклофосфаміду, моноклональних антитіл, деяких інших засобів не переконлива, її, за думкою більшості дослідників, слід розглядати у разі відсутності реакції на лікування преднізолоном та/або пропранололом (таблиця).

Спеціальне дослідження якості життя пацієнтів встановило, що хіміотерапія значно знижувала її рівень, на відміну від інших варіантів лікування [33]. Проте є дані, що хіміотерапія здатна зменшувати пухлинне навантаження та уповільнювати прогресування захворювання, тож від неї не можна відмовлятися [10,19,22].

Променева терапія та радіочастотна абляція засвідчили свою ефективність лише при ураженні розміром до 3 см. Ці методи також можна використовувати як альтернативу резекції печінки [13,31].

Хірургічне втручання з приводу ЕГ печінки включає резекцію, трансплантацію печінки та перев'язку печінко-

вої артерії. Багато даних стверджують, що виживання є вищим при резекції печінки порівняно з трансплантацією печінки – 62% та 46% відповідно [21]. Однак, враховуючи більшу кількість резекцій порівняно з трансплантацією печінки, для досягнення статистично значущих результатів потрібні великі когорти досліджень. Загальна 5-річна виживаність становить 55,5% незалежно від лікування [25].

Епітеліоїдна гемангіоендотеліома і вагітність

У доступній літературі описано лише 8 випадків ЕГ під час вагітності, три з яких стосуються однієї жінки.

М. McCulloch та співавтори описують випадок вагітності у 28-річної жінки з встановленим у 2002 р. діагнозом ЕГ (у віці 18 років) [23]. КТ-біопсія ураження печінки з подальшим забарвленням гістологічного препарату гематоксиліном та еозином і імуногістохімічних плям виявила ЕГ. Повторна КТ через 3 міс грудної клітки, живота і тазових органів виявила прогресування захворювання. Пацієнтці проведено 6 циклів карбоплатину та етопозиду. Незважаючи на стабільність перебігу захворювання, сильний біль у грудній клітці вимагав високих доз опіатів. До інтерферону жінка мала непереносимість.

Серійна КТ засвідчила стабільне ураження протягом 2011 р. У 2012 р. жінка з сильним грудним болем та гострим респіраторним дистресом звернулася до відділення невідкладної допомоги. Під час обстеження було виявлене метастатичне ураження печінки, легень та середостіння. У середині 2012 р. приєднався дифузний біль у суглобах на 6-у місяці першої вагітності. Пологи відбулися на 25-у тижні. Дитина померла на 8-у добу.

Біль посилювався, з'явився кашель. КТ грудної клітки, живота і таза продемонструвала значне прогресування захворювання, біопсія лімфатичних вузлів середостіння підтвердила рецидив ЕГ, а дифузний характер унеможливував хірургічне втручання. З часом жінку було інтубовано, стан погіршувався і пацієнтка померла.

Отже, перший випадок вагітності у хворої на злоякісну ЕГ закінчився украй трагічно – перинатальною і материнською втратами.

На сьогодні є дуже мало досліджень стосовно впливу гормональних факторів, асоційованих з вагітністю, на перебіг ЕГ. Зокрема йдеться про фактор росту плаценти (PIGF), 17β -естрадіол та рецептори до нього, інші естро-

гени, прогестерон та відповідні рецептори. В описаному вище випадку вчені пов'язують таке стрімке прогресування захворювання на 25-у тижні вагітності із піком синтезу та максимальною концентрацією PIGF у матері. Проте у цієї пацієнтки PIGF не перевіряли, хоча відзначали аномально низький рівень хоріонічного гонадотропіну протягом II триместра вагітності – 23 МО/мл.

Відомо, що існує зв'язок PIGF з рецептором-1 фактора росту ендотелію судин (VEGF) і що PIGF може впливати на ангіогенез, зумовлений VEGF. Цей факт може певною мірою пояснити швидке прогресування хвороби.

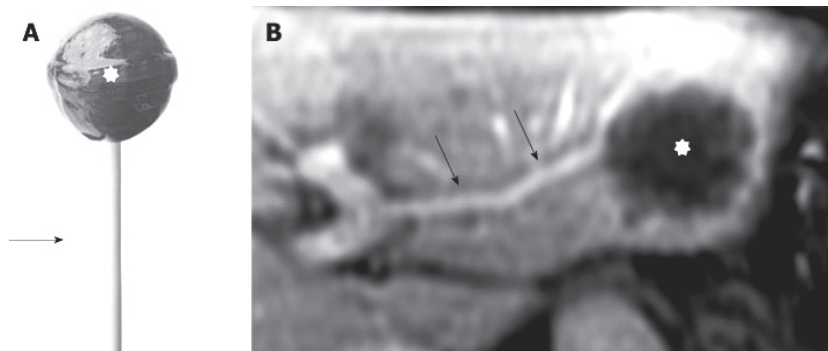


Рис. 1. Візуалізація епітеліоїдної гемангіоендотеліоми печінки. А – льодяник; В – постконтрастна Т1-послідовність. Пухлина (зірка) з портальними венами, що входять і закінчуються на периферії ураження (стрілка). Ця конфігурація нагадує льодяник: чітко виражена пухлинна маса (цукерка в льодянику) та прилегла закупорена вена (паличка) [21]

Експериментальні методи лікування гемангіоендотеліом печінки

Публікація (автори, рік, країна)	Кількість спостережень	Метод лікування	Доза	Результат	Тривалість спостереження
Emad та ін., 2019, Єгипет [5]	9/7*	Пропранолол, преднізолон, вінкрестин, циклофосфамід, інтерферон	1-а лінія терапії: 0,6-1,2 мг/кг/д пропранололу та/або 0,5-2 мг/кг/д преднізолону 2-а лінія терапії (salvage therapy): 1 млн одиниць/м ² /тиж інтерферону, 1,5 мг/м ² /тиж вінкрестину, 10 мг/кг/д циклофосфаміду	Регресія при вживанні пропранололу; пропранололу/преднізолону; пропранололу/преднізолону/вінкрестину; пропранололу/преднізолону/циклофосфаміду; пропранололу/преднізолону/вінкрестину/циклофосфаміду; преднізолону/інтерферону (1/2) ¹ Прогресування при застосуванні преднізолону/інтерферону (1/2) ¹ ; преднізолону/вінкрестину/циклофосфаміду; преднізолону/емболізація/циклофосфаміду	Мінімум 12 місяців
Kim та ін., 2010, Японія [15]	1	Карбоплатин, паклітаксел, бевацизумаб	15 мг/кг бевацизумабу кожен 21 день	Прогресування	Недоступно
Mizota та ін., 2011, Японія [24]	1	Карбоплатин, паклітаксел, бевацизумаб	15 мг/кг бевацизумабу кожен 21 день	Прогресування	3 місяці
Calabro та ін., 2007, Італія [4]	1	Інтерферон-α-2а	Недоступно	Стабілізація захворювання	Недоступно
Kayler та ін., 2002, США [14]	1	Інтерферон-α-2а	3 млн одиниць щоденно	Часткова відповідь	4 місяці
Marsh R та ін., 2005, США [20]	1	Інтерферон-α	3 млн од. 5 днів/тиждень протягом 1 року	Повна відповідь	84 місяці
Galvao та ін., 2005, Бразилія [8]	1	Інтерферон-α-2b	3 млн одиниць щоденно протягом 1 тижня до та 1 тиждень після резекції печінки	Повна відповідь	36 місяців
Agulnik та ін., 2013, США [1]	1	Бевацизумаб	15 мг/кг кожен 21 день	Часткова відповідь	Недоступно
Lau та ін., 2015, США [18]	1	Капецитабін та бевацизумаб	Недоступно	Часткова відповідь	6 місяців
Lakkis та ін., 2013, Франція [17]	2	Циклофосфамід	50 мг щоденно	Повна відповідь (1/2) та часткова відповідь (1/2)	6 та 24 місяці
Sangro та ін., 2012, Іспанія [29]	1	Сорафеніб	200 мг щоденно кожні 36 годин	Часткова відповідь	6 місяців
Kobayashi та ін., 2016, Японія [16]	1	Сорафеніб	400-800 мг двічі на день	Часткова відповідь	60 місяців

Примітки: * – медикаментозне лікування отримували 16 пацієнтів, 9 з них добре реагували на 1-у лінію терапії, 7 пацієнтів потребували 2-ї лінії терапії;

¹ – під час лікування преднізолоном/інтерфероном регрес було зареєстровано в одного пацієнта і прогресування в іншого.

Інше дослідження описує випадок з 34-річною жінкою, яка виношувала третю вагітність, пологи мали відбутися другі [25]. Хвору було направлено до акушерської клініки на 30-у тижні вагітності з діагнозом ЕГ печінки, який встановлено за 2 міс до настання вагітності при проведенні КТ у зв'язку з підозрою на апендицит. Дослідження виявило множинне ураження печінки, біопсія підтвердила діагноз ЕГ. КТ грудної клітки виявило множинні вузли в легенях. Перебіг хвороби при цьому був безсимптомний.

З анамнезу з'ясовано, що з 2004 р. жінка страждала на бронхіальну астму, палила по ½–1 пачці ци-

гарок на день протягом 10 років. Знаючи усі ризики, хвора прийняла рішення виношувати вагітність, а через безсимптомний перебіг та відсутність безпечного та ефективного лікування під час вагітності методом ведення лікарі обрали вичікувальну тактику. МРТ під час вагітності підтвердила стабільність перебігу захворювання.

Плід ріс і розвивався відповідно до терміну вагітності. На 41-у тижні спонтанно почалися регулярні перейми, пологи перебігали нормально, народилася здорова доношена дитина жіночої статі.

Післяпологовий період без особливостей. Через 6 тиж після пологів – стан стабільний. МРТ через 6 міс засвідчило поліпшення картини захворювання.

За нашими даними, окрім описаних, зареєстровано ще 6 випадків ЕГ під час вагітності.

Вагітна, 32 тиж, звернулася зі скаргами на дифузний біль у спині і гомілці. Проведене обстеження дозволило встановити діагноз: мультифокальна злоякісна гемангіоендотеліома кісток [12]. На КТ органів грудної клітки виявлено невелике ущільнення стінки правого передсердя, можливо, метастазування. Три тижні потому у хворой розвинувся сепсис – було виконано кесарів розтин. Після декількох курсів хіміотерапії відзначено клінічне покращення. Проте захворювання прогресувало, і через півтора року після встановлення діагнозу пацієнтка померла.

Інший випадок описує вагітність у жінки з ЕГ піднебіння із залученням ротоглотки [26]. Двадцятип'ятирічна жінка у I триместрі вагітності помітила новоутворення на піднебінні, яке досить швидко збільшувалося у розмірах. Це супроводжувалося поколюванням при проведенні по даній масі язиком, проте порушення поверхні утвору було відсутнє. Як з'ясувалося з анамнезу, утворення було і до вагітності, а в дитинстві зафіксовано травму твердого піднебіння.

Пацієнтка в минулому мала нормальні пологи, які закінчилися народженням здорової доношеної дитини. Ексцизійна біопсія підтвердила злоякісне новоутворення. Пацієнтці запропонували перервати вагітність та провести радикальне видалення пухлини. На той час жінка перебувала на третьому місяці гестації (усі формулювання, клінічні деталі випадків взято з оригінальних джерел).

Від переривання вагітна пацієнтка відмовилася. Подальше лікування було відкладено до її завершення. У фізіологічному терміні хвора народила без ускладнень здорове немовля, після пологів було проведено повторну лазерну ексцизію.

У наступному випадку описано пресакральну пухлину, яка заважала пологам, і ЕГ було виявлено після резекції [7]. Пацієнтка, 34 років, вагітність II (перша була нормальна). Перервала без ускладнень, на 41–42-у тижні почалися пологи. Незважаючи на повне розкриття каналу шийки матки, головка плода не опускалася. Було вирішено закінчити пологи шляхом кесарева розтину. Вагінальне обстеження в операційній виявило фіксовану зліва жорстку пресакральну масу, що перешкоджала опусканню головки плода до малого таза. Народилася здорова дівчинка масою тіла з 3685 г. З часом пухлину було повністю видалено.

Решта три акушерські випадки стосуються однієї жінки, у якої був рецидивний перебіг внутрішньочерепної ЕГ з ураженням печінки та серця, 2 наступні вагітності перебігали без ускладнень, незважаючи на передчасні пологи, що не пов'язують з анамнезом ЕГ [11,27,32].

Жінка, 19 років, звернулася до кардіологічної клініки у зв'язку з наявністю шуму у серці. На той період вона була на 24-у тижні вагітності. Скаржилась на виражену задишку, протягом останніх 5 міс – легкий кашель. Зафіксовано один епізод болю у правій половині грудної клітки, який спонтанно зник. Два роки тому мала великий судомний напад. На КТ виявлено новоутворення діаметром 1 см у лівій тім'яно-скроневій ділянці. Для лікування застосовували фенітоїн та фенобарбітал. Повторне КТ через 2 міс – пухлина збільшувалася у роз-

мірі та спричинювала набряк сусідніх ділянок мозку. Згодом екстрадуральну масу було вилучено. Через рік – мимовільний аборт на 10-у тижні вагітності.

У період знаходження у кардіологічній клініці фізикальне та лабораторне обстеження не зафіксувало патологічних змін. УЗД печінки виявило щільну ехогенну масу розміром 4×5×5 см у задньому сегменті правої частки печінки та камінь у жовчному міхурі. На КТ голови без контрастування – стан після попередньої краніотомії. На ехоКГ – однорідна гомогенна маса 2,0×3,5 см, прикріплена до верхньої поверхні лівого передсердя. Через тиждень у жінки почалися перейми. Народила недоношеного хлопчика з масою тіла 1800 г. Було зроблено операцію на серці – резекція пухлини з подальшою реконструкцією передсердь [32].

В іншій статті зазначено, що після того, як цій жінці було проведено резекцію пухлинної маси у печінці, головному мозку, міокарді та за допомогою біопсії підтверджено діагноз ЕГ, вона мала ще одну вагітність, під час якої був істотно підвищений α -фетопротеїн (проте автори це не пов'язують з пухлиною) [27].

Hurley та співавтори описали, що дана жінка мала проті парціальні напади [11]. Незважаючи на терапевтичні концентрації протисудомних засобів у плазмі крові, їхня частота зростала, особливо під час вагітності. Жінці повторно проведено краніотомію. Хіміотерапію та променеву терапію не отримувала, лікувалася карбамазепіном.

Власне клінічне спостереження

Пацієнтка 24 років звернулася по консультацію до Інституту педіатрії, акушерства і гінекології з діагнозом: Вагітність I, 7 тиж. Злоякісна гемангіоендотеліома печінки, T2N0M0, стан після резекції лівої частки печінки (01.2016 р.), *prolongatio morbi*, множинні метастази правої частки печінки, клінічна група 2.

З анамнезу з'ясовано, що восени 2015 р. пацієнтка почала відчувати спазматичного характеру біль у правому підбер'ї. У грудні 2015 р. при проведенні КТ виявлено об'ємне новоутворення S2 печінки, яке вимагало диференціальної діагностики між паразитарним абсцесом та неопластичним процесом. У січні 2016 р. у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова була проведена резекція лівої частки печінки. За результатами патогістологічного дослідження встановлено, що морфологічна будова пухлини та імунотип її клітин відповідають злоякісній епітеліоїдній гемангіоендотеліомі печінки.

Видалення половини органа проблеми не вирішило. У правій частці печінки незабаром було виявлено багатовогнищеве ураження, через що постало питання про трансплантацію печінки. Пацієнтка звернулася до трансплантологів у ДУ «Мінський науково-практичний центр хірургії, трансплантології і гематології», які внесли її до бази даних як потенційного реципієнта донорської печінки. Відтоді хвора вже регулярно спостерігалася білоруськими лікарями, там же періодично робила аналізи.

Її стан був відносно стабільний, а аналізи крові та показники функції печінки абсолютно нормальні. Віддалених метастазів не виявляли, тому продовжували спостерігати, не поспішаючи видаляти частку власної печінки, що залишилася (рис. 2).

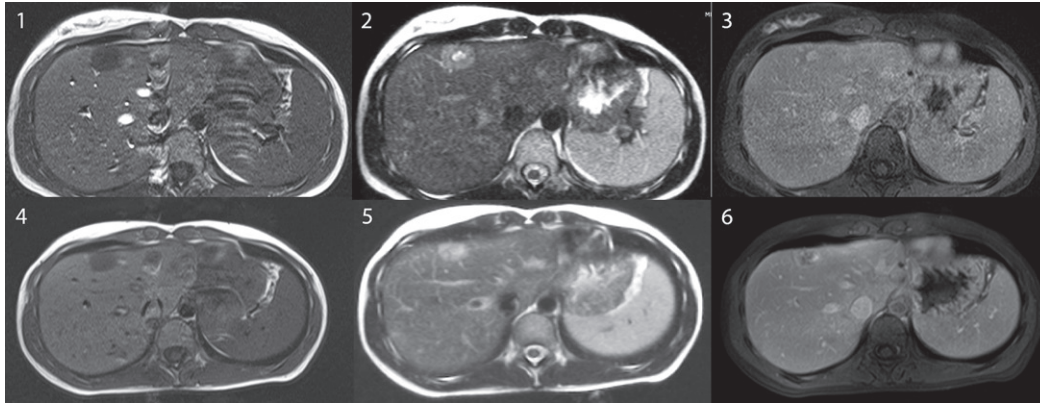


Рис. 2. Магнітно-резонансні томограми печінки хворі: 1,2,3 – 2019 р., 4,5,6 – 2020 р.

На МРТ-сканах візуалізуються типові для гемангіоендотеліоми печінки рентгенологічні ознаки:

- на T1-послідовностях (1,4) – гіпоінтенсивні порівняно з нормальною паренхімою печінки вогнища з відносно чіткими контурами;
- на T2-послідовностях (2,5) – неоднорідні гіперінтенсивні вогнища із симптомом «білої мішені» (яскравий гіперінтенсивний сигнал в центрі, що оточений слабким гіперінтенсивним ореолом);
- на постконтрастних T1-послідовностях (3,6) – зберігається контрастування вогнищ за типом «мішені» із тонким гіпоінтенсивним обідком по периферії.

При порівнянні даних обстежень за 2019 р. та 2020 р. – МРТ-картина відносно стабільна.

Слід відзначити, що саме епітеліоїдна є найзлоякіснішою серед усіх типів гемангіоендотеліом. До того ж надзвичайно малий досвід спостереження перебігу подібних пухлин під час вагітності, як продемонстровано вище, є неоднозначним і свідчить про реальну можливість активації пухлинного росту. Усі без виключення лікарі, до кого зверталася пацієнтка, коли дізналася про вагітність, висловилися категорично: треба її переривати.

Формально вони мали рацію, проте ми вирішили госпіталізувати пацієнтку до нашого відділення для проведення комплексного обстеження та практичного вирішення питань стосовно подальшого ведення вагітності.

За даними обстеження прогресуюча маткова вагітність перебігала нормально. На ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС – 65 на 1 хв, електрична вісь серця розташована вертикально; помірні обмінні зміни у міокарді.

Біохімічне дослідження крові: ТТГ – 0,94 мМОД/л (N=0,3–4,0), $T_{4в}$ – 16,9 пмоль/л (N=10–25), T_3 – 2,8 нмоль/л (N=1,2–3,2); білірубін – 7,4 мкмоль/л, креатинін – 66 мкмоль/л, сечовина – 3,18 ммоль/л, загальний білок – 69,1 г/л, глюкоза – 4,11 ммоль/л, АЛТ – 12 ОД/л, АСТ – 15 ОД/л, СРБ – негативний.

Загальний аналіз крові: еритроцити – $4,65 \times 10^{12}$, гемоглобін – 140 г/л, тромбоцити – 323×10^9 /л, лейкоцити – $4,41 \times 10^9$ /л, ШОЕ – 3 мм/год

Коагулограма: ПТЧ – 11,9", активність протромбіну за Квіком – 75,8%, фібрин – 18 мг, фібриноген – 4,07 г/л, фібриноген В – негативний.

Група крові – O(I), резус-фактор – Rh(+).

Загальний аналіз сечі: питома вага – 1015, рН – 6, еритроцити – не виявлено, лейкоцити – 1–3 у полі зору.

На УЗД кукси печінки – множинні вогнища.

Консиліум клініки запропонував жінці перервати вагітність, ураховуючи наявність злоякісної хвороби, перебіг якої характеризується непередбачуваністю, можливим швидким прогресуванням, відсутністю специфічної терапії, внаслідок чого виношування вагітності асоційовано з високим ризиком материнської смерті. Проте жінка вирішила ризикнути і доносити цю вагітність.

Отже, визначившись з виношуванням вагітності, було взято хвору під ретельний контроль. При повторній госпіталізації у 13 тиж пацієнтка скаржилася на головний біль, нудоту, блювання, біль у животі. Ургентно проведено УЗД органів черевної порожнини – гострої патології не виявлено. Зроблено фіброгастроудоденоскопію – рефлюкс-езофагіт, еритематозний гастродуоденіт, дуодено-гастральний рефлюкс II ст. Лабораторні аналізи – без змін.

Зрозуміло, що нас турбували ці клінічні явища, а результати УЗД і ФГДС задовільного, як вважали, пояснення не надали. Не виключали центрального генезу невпинного блювання, було занепокоєння щодо сильного головного болю, який відчувала пацієнтка, тож припустили вторинне метастатичне ураження головного мозку. Ураховуючи основний діагноз, жінці було виконано МРТ головного мозку та шийного відділу хребта – вогнищевої патології головного мозку не виявлено, ознаки початкових дегенеративних змін шийного відділу хребта, гідромієліт.

Щоб визначити динаміку пухлинного процесу у печінці, вагітній проведено МРТ органів черевної порожнини з контрастуванням (гадотерова кислота 10 мл). Висновок за результатами дослідження: стан після атипової резекції лівої частки печінки з приводу ЕГ, prolongatio morbi. Порівняно з попередніми МР-дослідженнями визначали появу нового вогнища у S7. Додатково виявили кісту лівої нирки (Bosniak I, II).

Поступово стан вагітної покращився. Отримувала фолієву кислоту 400 мкг на добу, домперидон – 10 мг 3 рази на день, омепразол – 20 мг на день, панкреатин – 10 000 3 рази на день. Лабораторні та інструментальні дослідження – результати без змін. Плід ріс і розвивався відповідно до терміну гестації.

Проте з 32-го тижня вагітності пацієнтка почала скаржитися на загальну слабкість, судоми нижніх кінцівок, причому не тільки вночі, біль у суглобах, запаморочення, втрату свідомості, прискорене серцебиття. Ці всі явища прогресували у динаміці, синкопальні стани повторювалися.

Таку дестабілізацію стану було пояснено інтоксикацією, зумовленою основним захворюванням. Після комплексного обстеження плода прийнято рішення про достро-

кове розродження шляхом кесарева розтину. У 35 тиж вагітності, провівши профілактику РДС бетаметазоном, у плановому порядку виконано дану операцію. У складень під час втручання не зафіксовано, крововтрата – 600 мл. Народився живий недоношений хлопчик масою тіла 2500 г, зростом 48 см, 7/7 балів за шкалою Апгар.

Післяпологовий період перебігав без особливостей. Стандартно протягом 10 діб проводили тромбoproфілактику. УЗД органів черевної порожнини – без динаміки. Оскільки прогнозувати подальший перебіг хвороби неможливо, було заплановано спеціальні радіологічні дослідження, консультації у закладах онкологічного і хірургічного профілю, можливо, хірургічне або хіміотерапевтичне лікування, породіллі запропоновано виключити грудне вигодовування. Пацієнтка дала згоду, тож її призначили каберголін одноразово.

Разом з дитиною пацієнтку виписали на 15-у добу після пологів.

На момент написання даної статті минуло два місяці після виписки. Стан жінки стабільний, почувається вона цілком задовільно, готується до планових обстежень. З її слів, щаслива своїм материнством.

ВИСНОВКИ

Епітеліоїдна гемангіоендотеліома (ЕГ) є рідкісною злоякісною пухлиною з не до кінця встановленими етіологією та патогенезом. Характеризується поліорганичним ураженням, але найчастіше локалізується у печінці. Стандартів лікування хвороби на сьогодні не існує.

Перебіг ЕГ під час вагітності непрогнозований, описано випадки як стрімкого прогресування пухлини, так і стабільного сприятливого перебігу. Спостерігаючи вагітну, навіть за наявності безсимптомного чи легкого варіанта хвороби, необхідно враховувати відомі ризики злоякісного утворення, включаючи тромботичні ускладнення, що можуть посилюватися вагітністю.

Відомості про авторів

Медведь Володимир Ісаакович – Відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

Гусева Альона Євгенівна – Відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3785-8425

Дуда Катерина Михайлівна – Відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: kateryna_duda@icloud.com*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Шевченко Олександра Сергіївна – Відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: gallex@bigmir.net*

Information about the authors

Medved Volodymyr I. – Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody 8; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Husieva Alena Ye. – Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody 8; tel.: (044) 483-61-67. *E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3785-8425

Duda Kateryna M. – Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody 8; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: kateryna_duda@icloud.com*

Shevchenko Oleksandra S. – Department of Internal Pathology of Pregnant Woman of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after acad. O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine», 04050, Kyiv, str. Platona Mayborody 8; tel.: (044) 483-22-69. *E-mail: gallex@bigmir.net*

Сведения об авторах

Медведь Владимир Исаакович – Отделение внутренней патологии беременных Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-61-67. *E-mail: vladimirmedved@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-4283-1211

Гусева Алёна Евгеньевна – Отделение внутренней патологии беременных Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: dr.alionayevgeniivna@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-3785-8425

Дуда Екатерина Михайловна – Отделение внутренней патологии беременных Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: kateryna_duda@icloud.com*

Шевченко Александра Сергеевна – Отделение внутренней патологии беременных Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-69. *E-mail: gallex@bigmir.net*

ПОСИЛАННЯ

1. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, von Mehren M, Jovanovic BD, Brockstein BE, Evens AM, Benjamin RS. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol.* 2013 Jan; 24(1):257-63. DOI: 10.1093/annonc/mds27
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system: World Health Organization; 2010.
3. Bruegel M, Muenzel D, Waldt S, Specht K, Rummeny EJ. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma: findings at CT and MRI including preliminary observations at diffusion-weighted echo-planar imaging. *Abdom Imaging.* 2011;36:415-424. DOI: 10.1007/s00261-010-9641-5
4. Calabrò L, Di Giacomo AM, Altomonte M, Fonsatti E, Mazzei MA, Volterrani L, Miracco C, Maio M. Primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma progressively responsive to interferon-alpha: is there room for novel anti-angiogenic treatments? *J Exp Clin Cancer Res.* 2007;26:145-50.
5. Emad A, Fadel S, El Wakeel M, Nagy N, Zamzam M, Kieran MW, El Haddad A. Outcome of Children Treated for Infantile Hepatic Hemangioendothelioma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020;42:126-30. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001536
6. Errani C, Zhang L, Sung YS, Hajdu M, Singer S, Maki RG, Healey JH, Antonescu CR. A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50:644-53. DOI: 10.1002/gcc.20886
7. Foruhan B, Jennings PJ. Unusual presacral tumours obstructing delivery. *BJOG.* 1978; 85:231-3. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1978.tb10488.x
8. Galv o FH, Bakonyi-Neto A, Machado MA, Farias AQ, Mello ES, Diz ME, Machado MC. 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. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.11.022
9. Gan LU, Chang R, Jin H, Yang LI. Typical CT and MRI signs of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Oncol Lett.* 2016;11:1699-706. DOI: 10.3892/ol.2016.4149
10. Grotz TE, Nagorney D, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, Harmsen S, Mulligan D, Nguyen J, Rosen C, Reid-Lombardo KM. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: is transplantation the only treatment option? *HPB (Oxford).* 2010;12:546-53. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2010.00213.x
11. Hurley TR, Whisler WW, Clasen RA, Smith MC, Bleck TP, Doolas A, et al: Recurrent intracranial epithelioid hemangioendothelioma associated with multicentric disease of liver and heart: case report. *Neurosurgery.* 1994;35:148-51.
12. Ilasi JA, Smilari TF, Koltiz J, Zanzi I, Hajdu SI: Malignant hemangioendothelioma presenting as multifocal intraskeletal lesions during pregnancy: a case report. *J Reprod Med.* 1999;44:49-52.
13. Kamarajah SK, Robinson D, Littler P, White SA. Small, incidental hepatic epithelioid haemangioendothelioma the role of ablative therapy in borderline patients. *J Surg Case Rep.* 2018;2018:rjy223. DOI: 10.1093/jscr/rjy223
14. Kayler LK, Merion RM, Arenas JD, Magee JC, Campbell DA, Rudich SM, Punch JD. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver disseminated to the peritoneum treated with liver transplantation and interferon alpha-2B. *Transplantation.* 2002;74:128-30. DOI: 10.1097/00007890-200207150-00022
15. Kim YH, Mishima M, Miyagawa-Hayashino A. Treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with bevacizumab. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1107-8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181e2bc5d
16. Kobayashi N, Shimamura T, Tokuhisa M, Goto A, Ichikawa Y. Sorafenib Monotherapy in a Patient with Unresectable Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. *Case Rep Oncol.* 2016 Jan-Apr; 9(1):134-7. DOI: 10.1159/000443986
17. Lakkis Z, Kim S, Delabrousse E, Jary M, Nguyen T, Mantion G, Heyd B, Lassabe C, Borg C. Metronomic cyclophosphamide: An alternative treatment for hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *J Hepatol.* 2013;58:1254-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.043
18. Lau A, Malangone S, Green M, Badari A, Clarke K, Elquza E. Combination capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Ther Adv Med Oncol.* 2015 Jul; 7(4):229-36. DOI: 10.1177/1758834015582206
19. Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klemptner J, Mirza D, Boleslawski E, Burroughs A, Sellés CF, Jaeck D, Pfitzmann R, Salizzoni M, Söderdahl G, Steininger R, Wettergren A, Mazzaferro V, Le Treut YP, Karam V. 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; discussion 957. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31815c2a70
20. Marsh Rde W, Walker MH, Jacob G, Liu C. Breast implants as a possible etiology of epithelioid hemangioendothelioma and successful therapy with interferon-alpha2. *Breast J.* 2005;11:257-61. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2005.21663.x
21. Mayur Virarkar, Mohammed Saleh, Radwan Diab, Melissa Taggart, Peeyush Bhargava, and Priya Bhosale. Hepatic Hemangioendothelioma: An update. *World J Gastrointest Oncol.* 2020 Mar 15; 12(3): 248-66. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i3.248
22. Mehrabi A, Kashfi A, Schemmer P, Sauer P, Encke J, Fonouni H, Friess H, Weitz J, Schmidt J, Büchler MW, Kraus TW. Surgical treatment of primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Transplantation.* 2005;80:S109-S112. DOI: 10.1097/01.tp.0000186904.15029.4a
23. Michael McCulloch, LAC, MPH, PhD, Michael Russin, MD, Arian Nachat, MD. Recurrence of Epithelioid Hemangioendothelioma during Pregnancy: Case Report and Systematic Review. *Pern J.* 2016 Summer; 20(3): 15-152. DOI: 10.7812/TPP/15-152
24. Mizota A, Shitara K, Fukui T. Bevacizumab chemotherapy for pulmonary epithelioid hemangioendothelioma with severe dyspnea. *J Thorac Oncol.* 2011;6:651-2. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31820b9e23
25. Monica A Lutgendorf 1, Everett F Magann, Mashour Yousef, James B Hill, David T Foster. Hepatic epithelial hemangioendothelioma in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(4):238-40. DOI: 10.1159/000209216
26. Moran WJ, Dobleman TJ, Bostwick DG: Epithelioid hemangioendothelioma (histiocytoid hemangioma) of the palate. *Laryngoscope.* 1987;97:1299-302. DOI: 10.1288/00005537-198711000-00009
27. Myles TD, Strassner HT, Wong DJ: Pregnancy after treatment of epithelioid hemangioendothelioma. A case report. *J Reprod Med.* 1994;39:52-4.
28. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020;76:182-8. DOI: 10.1111/his.13975
29. Sangro B, Iñárraiaegui M, Fernández-Ros N. Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver successfully treated with Sorafenib. *Rare Tumors.* 2012;4:e34. DOI: 10.4081/rt.2012.e34
30. Shamim SA, Tripathy S, Mukherjee A, Bal C, Roy SG. 18-F-FDG PET-CT in Monitoring of Chemotherapeutic Effect in a Case of Metastatic Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. *Indian J Nucl Med.* 2017;32:237-8. DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_171_16
31. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, Asaoka Y, Sato T, Masuzaki R, Kondo Y, Goto T, Yoshida H, Omata M, Koike K. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol.* 2012;;569-77; quiz 578. DOI: 10.1038/ajg.2011.425
32. Singal KK, Alagaratnam DM, Brundage B, Ferlinz J, Ghou P: Intracardiac mass in a young woman with a history of brain tumor. *Chest* 1987;92:337-41. DOI: 10.1378.chest.92.2.337
33. Thomas RM, Aloia TA, Truty MJ, Tseng WH, Choi EA, Curley SA, Vauthey JN, Abdalla EK. Treatment sequencing strategy for hepatic epithelioid haemangioendothelioma. *HPB (Oxford)* 2014;16:677-85. DOI: 10.1111/hpb.12202
34. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer.* 1982 Sep 1;50(5):970-81. DOI:10.1002/1097-0142(19820901)50:5<970::aid-cncr2820500527>3.0.co;2-z

Стаття надійшла до редакції 02.08.2021. – Дата першого рішення 04.08.2021. – Стаття подана до друку 29.09.2021