

# Fegato

## Informazioni generali richieste

- Identificazione del paziente (nome, numero di identificazione, data di nascita, sesso)
- Medico di riferimento
- Data del campionamento
- Storia medica:
  - anamnesi personale e familiare,*
  - operazioni precedenti,*
  - malattie del fegato e/o malattie non legate al fegato, cirrosi ecc...*
  - medicinali,*
- Risultati delle procedure di imaging
- Informazioni biologiche rilevanti (per esempio enzimi epatici, virus, anticorpi, livelli di alfa-fetoproteine)
- Ipotesi e problematiche cliniche

## Biopsie del fegato

### 1. Altre informazioni richieste

- Tipo di campionamento:
- Agobiopsia ad ago sottile: biopsia percutanea, transgiugulare o chirurgica
- Tipo di biopsia (fegato tumorale +/- fegato non tumorale, problematica medica)

In generale, le biopsie devono essere esaminate completamente al microscopio. Se c'è abbastanza materiale e la diagnosi non è compromessa, alcuni campioni possono essere conservati per ulteriori analisi. Per le biopsie chirurgiche, l'incisione deve essere fatta perpendicolarmente alla capsula.

### 2. Macroscopia

- Campioni tissutali
  - Tipo di materiale, fissato o fresco
  - Tipologia di fissazione
  - Dimensione, descrizione
  - Per le resezioni chirurgiche: orientamento

### 3. Microscopia

- H&E e colorazioni speciali
  - Colorazione tricromica (ad es. tricromica di Masson, CAB) e/o rosso Sirius
  - PAS-diastasi, blu di Prussia
  - Colorazione reticolina
- Se necessario: orceina e/o rodamina
- Immunoistochimica: Problematica medica:
  - se necessario: CK7 e CK19,  $\alpha$ 1-antitripsina, virus ecc...

Problematica tumorale:

- Carcinoma epatocellulare (HCC):
  - Per valutare la dignità: CD34, glutammina sintetasi, glypican-3, HSP-70 (se disponibile)
  - Se la diagnosi differenziale ai noduli rigenerativi o displastici è difficile, si raccomanda una seconda valutazione in un centro con competenza epatica
  - Il CK19 viene eseguito in alcuni centri su richiesta della clinica per la valutazione prognostica
  - Per la valutazione dell'origine del fegato: Arginasi 1, HepPar1, CEA policlonale, CD10, mRNA di albumina (se disponibile)
- Colangiocarcinoma (CC): CK7, CK19, CK20
- HCC-CC combinato: questa diagnosi deve essere effettuata solo se entrambi i componenti sono evidentemente rilevabili nella colorazione HE
- Il concetto di “HCC/CC con caratteristiche di cellule staminali” è attualmente in fase di sviluppo (resta da vedere la futura classificazione dell'OMS)
- Adenoma epatocellulare (HCA): La sottotipizzazione è obbligatoria per identificare il sottotipo  $\beta$  catenina, che ha un rischio maggiore di malignità. Si raccomanda una seconda valutazione in un centro di competenza epatica dove sono disponibili gli anticorpi.
  - LFABP (colorazione negativa): HNF1- $\alpha$ -inattivato HCA
  - GS e  $\beta$ -Catenina:  $\beta$ -Catenina attivata HCA
  - CRP e SAA: HCA infiammatoria
 Una seconda valutazione potrebbe essere utile anche per la diagnosi differenziale di FNH
- Metastasi
  - Marcatori generali: epiteliali ecc.
  - Marcatori generali: GI, petto ecc.

- Microscopia elettronica (in alcuni casi)

#### 4. Referto

##### Problematica medica

Descrizione sistematica e standardizzata dei cambiamenti osservati:

*Campi del portale*

*Lobuli*

*Vene centrali*

Risultati delle colorazioni speciali

Diagnosi breve e precisa

Commento

##### Fegato tumorale (+/- fegato non tumorale)

Descrizione del tumore, delle colorazioni speciali e dell'immunoistochimica

Se disponibile: Descrizione sistematica e standardizzata dei cambiamenti osservati riguardanti il fegato non tumorale

*Campi del portale*

*Lobuli**Vene centrali*

Risultati delle colorazioni speciali

Diagnosi breve e precisa (tumore e fegato non tumorale)

Commento

**Agobiopsia del fegato**

Piccoli campioni tissutali di lesioni epatiche focali possono anche essere accertati con **agobiopsia ad ago sottile del fegato / citologia (FNAB/C)**, controllata da tecniche di imaging.

- Lesioni metastatiche, colangiocarcinoma intraepatico (iCCC) e carcinoma epatocellulare (HCC) possono essere diagnosticati in modo affidabile, a condizione che sia garantito quanto segue: (i) una gestione ottimale del materiale da parte di un team specializzato di endoscopisti (endoscopia a ultrasuoni) e citopatologi, (ii) un approccio cito-istologico combinato con la disponibilità di blocchi tissutali e l'accesso all'immunoistochimica e (iii) una correlazione clinico-patologica.
- La diagnosi differenziale tra noduli displastici e un HCC ben differenziato su sfondo cirrotico o tra un HCC ben differenziato e un HCA con caratteristiche atipiche nel fegato normale o la diagnosi differenziale di noduli epatocellulari benigni è in ogni caso più difficile che con la classica biopsia percutanea o transgiugulare.
- L'accertamento citologico è molto utile per l'esame dei linfonodi perilarici, che contribuisce alla stadiazione del tumore prima di decidere di sottoporsi all'intervento chirurgico.

La citologia gioca un ruolo importante nella diagnosi delle stenosi maligne ilari ed extraepatiche grazie all'uso di **spazzole endobiliari** per l'accertamento della mucosa biliare durante la colangiopancreatografia endoscopica retrograda (ERCP). In questa conformazione la specificità è buona, ma la sensibilità è bassa. L'aspirazione del liquido biliare prima e dopo l'uso delle spazzole ha aumentato significativamente la sensibilità (dal 60 all'80%).

**Resezione del fegato****1. Informazioni supplementari richieste**

- Tipo di campione tissutale
  - Tumorectomia, resezione a cuneo,
  - Resezione del segmento,
  - Epatectomia parziale (sinistra o destra, dilatata)
  - Trapianto (espianto)
- Informazioni di localizzazione (lobo sinistro/destro, segmenti)

**2. Macroscopia**

- Campione tissutale
  - Tipo di materiale, fissato o fresco

Peso, dimensione (tridimensionale), descrizione della superficie e bordi del preparato

Orientamento del campione tissutale, osservazioni rilevanti dal punto di vista medico durante l'operazione

- Documentazione fotografica
- Tumori al fegato (comprese le metastasi epatiche):
  - Identificazione dei bordi del preparato, dei vasi di grandi dimensioni e della superficie di taglio, facendo attenzione all'infiltrazione dei vasi
  - Marchatura a inchiostro dei bordi del preparato
  - Taglio a fette parallele di 1 cm (larghezza), secondo lo schema di taglio della CT
- Tumori dei dotti biliari:
  - Identificare i bordi dei condotti biliari e i grandi vasi (se necessario, insieme al chirurgo) e registrare le incisioni, facendo attenzione alle infiltrazioni dei vasi
  - Palpazione dei dotti biliari alla ricerca di focolai induriti
  - Apertura longitudinale dei grandi condotti biliari
  - Localizzazione esatta: intraepatica, perilare o extraepatica distale
  - Taglio verticale sistematico dei condotti biliari
  - Ricerca dei linfonodi dell'ilo
- Descrizione del tumore
  - Numero di tumori, localizzazione, dimensione
  - Bordi del preparato (lisci o imprecisi)
  - Descrizione (focolai emorragici, necrosi, bile, cicatrice centrale)
  - Relazione con i tessuti / organi adiacenti
  - Invasione vascolare
  - Rapporto con i bordi del preparato (distanza esatta in millimetri)
- Descrizione del parenchima confinante
  - Cirrosi
  - Atrofia
  - Colestasi
  - Trombosi venosa portale
  - Embolizzazione
  - Altro
- Linfonodi (numero, posizione, se possibile)

### 3. Campionamento

- Lesione tumorale
  - Quattro o più blocchi (almeno uno / cm), a seconda delle dimensioni e dell'estensione, vengono incluse ed esaminate tutte le aree che devono apparire macroscopicamente diverse
  - Se sono presenti più nodi, campionamento fino a 5 nodi
  - In caso di metastasi, almeno un taglio completo dell'intera superficie della lesione per valutare il grado di regressione tumorale
- Inclusione di altre lesioni (ad es. nodi rigenerativi o displastici, ...)

- **Bordi del preparato**

La valutazione dei bordi di un campione chirurgico dipende dalla tecnica chirurgica e dall'estensione della resezione. Si raccomanda di discutere le aree critiche dei bordi con il chirurgo e di esaminarle istologicamente.

Nei preparati per epatectomia parziale, i bordi del preparato sono spesso ampi e non possono essere completamente lavorati. In questo caso, i bordi del preparato macroscopicamente positivi devono essere esaminati istologicamente per conferma e documentazione.

Se i bordi del preparato sono macroscopicamente privi di tumori, si raccomanda di scansionare le aree più vicine al tumore.

Nel caso dei colangiocarcinomi, si raccomanda di esaminare i bordi del preparato dei dotti biliari per identificare le aree di displasia o di carcinoma in situ.

In ogni caso, l'area dei bordi del preparato più vicina al tumore o ai noduli tumorali deve essere documentata.
- **Parenchima epatico lontano dal tumore**

Esame e campionamento del parenchima vicino e lontano dal tumore  
Campionamento della cistifellea (se presente): un'incisione Linfonodi (se presenti): incorporazione in totale

#### 4. Microscopia

- Se necessario: Colorazioni speciali e immunoistochimica
- Microscopia elettronica (in alcuni casi)

#### 5. Referto

- Tipo istologico secondo la classificazione dell'OMS 2010
- Classificazione (istologica)
- Classificazione HCC: secondo Edmondson e Steiner e il sistema OMS 2010  
Gradazione CC: finora non è stata stabilita alcuna classificazione istologica, raccomandazione secondo l'OMS 2010: carcinomi ben differenziati (well), moderatamente differenziati (moderately) e scarsamente differenziati (poorly) a seconda della formazione della ghiandola (> 95% / 50%-95% / <50%) e grado di atipia architetturale e citologica
- Tipi di crescita: trabecolare, tubolare, solida (per HCC); con formazione di massa (*mass-forming*) o periduttale e localizzazione precisa (per CC)
- Numero e localizzazione dei nodi tumorali
- Invasione vascolare e/o linfo-vascolare
- Caratteristiche di regressione delle metastasi e punteggio del grado di regressione tumorale (TRG)
- Colorazioni speciali e risultati dell'IHC
- Bordi del preparato
- Linfonodi loco-regionali (numero totale, numero di metastasi LK)
- Parenchima epatico non tumorale, compresi i cambiamenti dovuti alla tossicità indotta dalla chemioterapia nelle metastasi, in particolare l'iperplasia rigenerativa nodulare (NRH, è necessaria la colorazione per reticolina)

- Metastasi in altre strutture o organi
- Diagnosi precisa
- Commento

### Riferimenti

Bioulac-Sage et al. "Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma". In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010: 198-204

Burnett AS, Calvert TJ, Chokshi RJ. Sensitivity of endoscopic retrograde cholangiopancreatography standard cytology: 10-y review of the literature. J Surg Res. 2013;184:304-11

Di Tommaso L, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. Hepatology, 45: 725-34, 2007

Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer, 7: 462-503, 1954

Ferrel LD. Benign and malignant tumors of the liver. In: Odze RD, Goldblum JR, eds. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:1291–1325

Fior-Gozlan M, Giovannini D, Rabeyrin M, Mc Leer-Florin A, Laverrière MH, Bichard P. Monocentric study of bile aspiration associated with biliary brushing performed during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in 239 patients with symptomatic biliary stricture. Cancer Cytopathol. 2016;124:330-9

Guzman G, Cheifec G. "Tumors of the Digestive System" in "Cancer Grading Manual" Edited by Damjanov I and Fan F, Springer, 2007, New York, USA

Nakanuma Y, et al. "Intrahepatic cholangiocarcinome". In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010: 217–224

Rosai J. "Guidelines for handling of most common and important surgical specimens", Appendix E, in "Rosai and Ackerman's Surgical Pathology" Edited by Rosai. JMosby, 2004, Edinburgh, UK

Rubbia-Brandt L et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann Oncol, 18: 299-304, 2007

Rubbia-Brandt L et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. Histopathology, 56: 430-439, 2010

Ruby SG, for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, including intrahepatic bile ducts. Arch Pathol Lab Med, 124: 41-45, 2000

Theise et al. "Hepatocellular carcinoma". In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010: 205–216

Wee A Fine needle aspiration biopsy of hepatocellular carcinoma and hepatocellular nodular lesions:role, controversies and approach to diagnosis. Cytopathology 22 287-305; 2011

**Rubbia-Brandt Laura, Sempoux Christine, Terracciano Luigi, Weber Achim**

**Ottobre 2016**