

Mancanza di valore prognostico predittivo dell'agobiopsia epatica sull'outcome di una serie consecutiva di pazienti resecati per epatocarcinoma



Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 439-444



Alessandro Uzzau*, Federico Cattin*, Claudio Avellini**, Miriam Isola***, Roberta Molaro*, Daniele Pontello*, Dino De Anna*, Fabrizio Bresadola*

Azienda Ospedaliero Universitaria di Udine

*Clinica Chirurgica

**Istituto di Anatomia Patologica

***Istituto di Statistica Medica

Lack of prognostic predictive value of hepatic agobiopsy in a group of patients operated of hepatic resection for hepatocellular carcinoma

AIM: To determine prior to surgery whether a fine needle biopsy is able to define a hepatocellular carcinoma grading, or not.

MATERIAL OF STUDY: Thirty patients, who all underwent liver resection for HCC. In every case a fine needle biopsy of the neoplasm was taken prior to surgery, and after the operation a complete microscopic assessment of tumor grade according to Edmondson and Steiner classification was taken.

RESULTS: We found no correlation between fine needle biopsy grading and post surgical one. We also found no correlation between fine needle grading and other relevant elements, alpha-fetoprotein levels and number of neoplastic nodules.

DISCUSSION: Considering the small number of patients in the study, fine needle biopsy seems to be unfit to determine HCC grading before surgery, this is probably due to the different levels of neoplastic differentiation present into every single nodule and to the characteristics of Edmondson and Steiner classification. In Literature there is at least one study, similar to ours, showing problems in the correct attribution of grading level using this classification. Other authors consider the possibility to modify the scale from a 4-levels one to a 3-levels one.

CONCLUSIONS: In spite of these discouraging results, and with a strict follow up monitoring any tumor seeding, we think fine needle biopsy is still fundamental for controversial cases, and for new studies on hepatocellular carcinoma, like those over vascular invasion or the molecular profile of the neoplasm.

KEY WORDS: Fine needle biopsy, Hepatocellular carcinoma, Tumor grading.

Introduzione

L'epatocarcinoma (HCC) è la principale neoplasia primitiva epatica, che in Italia è gravata da un'incidenza di 6-9 casi/100.000 abitanti/anno¹. L'HCC rappresenta la

quinta neoplasia in ordine di frequenza, e la terza come causa di morte per cancro in tutto il mondo, con circa un milione di morti ogni anno². Tale patologia si sviluppa, nella gran maggioranza dei casi, nei paesi occidentali, a partire da un substrato di cirrosi epatica, spesso correlata a virus epatitici. La probabilità che si sviluppi un HCC a partire da una cirrosi è variabile in base al tipo di virus che la sostiene: 6.6% annua nel caso di HBV, 7% nel caso di HCV, 13.3% nel caso di una coinfezione HBV + HCV, 2% nel caso di cirrosi di altra natura³.

La storia naturale è in generale piuttosto rapida, anche

Pervenuto in Redazione Aprile 2009. Accettato per la pubblicazione Maggio 2009.

Per corrispondenza: Dott. Federico Cattin, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, Clinica Chirurgica, Piazzale S. Maria della Misericordia, 33100 Udine (e-mail: doctorfef@libero.it).

se la velocità di crescita varia da relativamente lenta, come nel caso delle neoplasie che si sviluppano nei paesi occidentali, a molto rapida, come nel caso dei tumori endemici nei paesi del terzo mondo⁴. Le manifestazioni di malattia possono anche essere extraepatiche, con la presenza di metastasi a distanza e di sindromi paraneoplastiche, che, per quanto rare, possono essere la causa di ipoglicemia, ipercalcemia, policitemia e femminilizzazione⁵.

La sopravvivenza dal momento della diagnosi è variabile, anche se in generale è molto bassa, poiché in media si aggira intorno a 1.6 mesi dalla comparsa dei sintomi clinici nei pazienti non trattati⁶. È stato possibile riconoscere quali principali determinanti della prognosi la presenza di ascite, l'ittero e il calo di concentrazione dell'albumina nel siero, che indirettamente rappresenta la quantità di massa epatica funzionante e l'eventuale grado di cirrosi.

Dal punto di vista diagnostico è possibile confermare la presenza di un HCC con tecniche di imaging, associate al dosaggio di alfa-fetoproteina (α FP). Una lesione focale del fegato, identificata all'ecografia, in un paziente con cirrosi, è già altamente indicativa di HCC, e tale reperto dovrebbe essere confermato con una TC spirale. Attualmente c'è una grande evidenza che un rilievo TC di nodulo >2cm, o <2 cm ma con concordanza dei valori di α -FP, sia diagnostico di neoplasia primitiva. Per questo motivo, l'esecuzione dell'agobiopsia negli ultimi anni è stata riservata unicamente ai casi nei quali le indagini radiologiche e il dosaggio del marcatore non fossero dirimenti, anche per il rischio di disseminazione tumorale lungo il percorso dell'ago⁷.

Per una corretta indicazione al trattamento ci si avvale di algoritmi basati su: valutazione ecografica e TC, dosaggio di α FP, presenza e grado funzionale della cirrosi^{8,9}. La resezione epatica rimane tuttora la terapia più frequentemente impiegata, con tassi di mortalità post-operatoria variabili tra 0-7% e di sopravvivenza attuariale a 5 anni dal 20-45% a seconda dei criteri di selezione di ogni singolo Centro^{10,11,12}. La prognosi finale, in ogni caso, è strettamente legata all'istotipo, con un outcome progressivamente più sfavorevole secondo il seguente ordine: fibrolamellare, pseudoghiandolare, misto, compatto, trabecolare, scirroso, atipico¹³. Il trapianto di fegato avrebbe la doppia finalità di cura sul tumore e sulla cirrosi, con valori di sopravvivenza attuariale più elevati rispetto alle casistiche resettive, anche se gravata da tassi di mortalità più elevati, e di rischio di progressione di malattia in lista d'attesa. Terapie ablative locali, in particolare alcolizzazione e radiofrequenza risultano quasi sovrapponibili alla resezione per tumori non superiori ai 3 cm.

Tutti i sistemi di stadiazione rappresentano un compromesso tra semplicità descrittiva e capacità discriminatoria. La classificazione BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) sembra oggi la più utile nella suddivisione dei pazienti in classi prognostiche di malattia, e dunque

appare, uno degli strumenti migliori per assegnare a ogni malato la terapia più corretta tra le tante possibili¹⁴ (Tabella I).

Parallelamente ad essa, l'HCC viene classificato anche secondo il sistema TNM, che associa alle classi T1, T2, T3 e T4 la presenza o l'assenza di tre criteri: nodulo solitario, diametro minore o uguale a 2 cm (scelto perché sotto tale valore si riduce di molto il rischio di invasione vascolare) ed assenza di invasione vascolare o biliare. Dalla classificazione TNM deriva la suddivisione degli HCC in 5 stadi: I (T1N0M0), II (T2N0M0), III (T3N0M0), IVA (ogni T, N1M0), IVB (ogni T, ogni N, M1)¹⁵.

Recentemente sono comparsi in Letteratura lavori che hanno studiato la possibilità di predire il livello di aggressività dell'HCC, e quindi indirettamente il miglior approccio terapeutico, sulla base del grading di malattia ottenuto mediante l'esecuzione di una agobiopsia. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare retrospettivamente, in un campione di soggetti resecati per HCC e sottoposti in precedenza ad agobiopsia epatica, se il valore del grading secondo Edmonson e Steiner fosse predittivo dell'outcome, e se la procedura potesse aver determinato una recidiva da disseminazione. Inoltre, si è valutato il grado di concordanza fra la determinazione del grading tramite agobiopsia e quella effettuata sul pezzo operatorio, e la possibile associazione fra un determinato grading e alcuni fattori prognostici di outcome quali grading postoperatorio, presenza di capsula, recidiva tumorale, valori di α FP e numero di lesioni.

Materiali e metodi

È stato valutato un campione di 30 pazienti, 23 maschi (76.7%) e 7 femmine (23.3%), di età compresa tra i 50 e i 79 anni (maschi: 50-79 anni, femmine: 54-75 anni), tutti sottoposti ad agobiopsia per conferma dell'HCC, e sottoposti a resezione epatica nel periodo 1992-2003 consecutivamente nella nostra Clinica. Requisito per l'arruolamento dei pazienti nello studio è stato che il frustolo

TABELLA I - *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification (pazienti affetti da epatocarcinoma).*

Staging	Performance Status	Stadio tumorale	Child-Pugh
(A) Precoce	0	Singola lesione <5 cm, 3 lesioni <3 cm	A e B
(B) Intermedio	0	Massivo/multinodulare	A e B
(C) Avanzato	1-2	Invasione vascolare Disseminazione extraepatica	A e B
(D) Terminale	3-4	Qualsiasi	C

TABELLA II

Evento	Numero	Percentuale
Vivi	3	10.0%
Morti	27	90.0%
EZIOLOGIA		
Alcol	10	33.3%
HCV	6	20.0%
HBV	4	13.3%
HBV + HCV	1	3.3%
HCV + Alcol	1	3.3%
HBV + Alcol	1	3.3%
Idiopatica	7	23.3%
FUNZIONALITA' EPATICA		
Child A	25	83.3%
Child B	5	16.7%
NUMERO LESIONI		
1	17	56.8%
2	4	13.3%
3	6	20.0%
4	1	3.3%
5	2	6.6%
CAPSULA		
Presente	10	33.3%
Assente	20	66.6%
PRINGLE		
Si	26	86.7%
No	4	13.3%
INFILTRAZIONE MARGINE		
Si	2	6.6%
No	28	93.3%
COMPLICANZE		
Si	20	66.6%
No	10	33.3%

bioptico fosse ancora archiviato e disponibile per una lettura, e che fosse presente e valutabile almeno un vetrino proveniente dal pezzo operatorio.

Tutti i vetrini, provenienti dall'archivio dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università degli Studi di Udine, e colorati con ematossilina-eosina, blu di Perls o impregnazione di Gomori, sono stati valutati da un singolo Patologo con una osservazione a tre differenti livelli di ingrandimento (10x, 20x e 40x), volta ad individuare in un primo momento la struttura architetturale del parenchima tumorale, in seguito i rapporti esistenti tra cellula e cellula, e infine l'aspetto del nucleo e del citoplasma epatocitario. È stato pertanto possibile associare un grado di differenziazione ad ogni vetrino osservato. Al termine della osservazione, si è provveduto ad assegnare il nome del paziente ad ogni codice di identificazione del vetrino, ed in seguito ad appaiare ogni dato riguardante una agobiopsia a quello del pezzo operatorio corrispondente.

Conclusa la fase osservazionale, si è provveduto a raccogliere i dati salienti relativi al decorso clinico dei pazienti, tra cui le caratteristiche del tumore (numero di noduli, dimensione della lesione principale, presenza di capsula,

la, TMN), il tipo di intervento, la percentuale di volume epatico iniziale e residuo, alcuni parametri laboratoristici (α FP, CA 19.9, α -1 antitripsina, albumina, PT, aPTT, INR). I dati di follow-up (mortalità, sopravvivenza libera da malattia) sono stati desunti dalla consultazione del registro INSIEL (Registro informatizzato della regione Friuli Venezia Giulia) o per contatto diretto.

Risultati

Solo 3 pazienti (10.0%) risultavano ancora in vita al termine dello studio, mentre gli altri sono deceduti dopo un periodo di sopravvivenza variabile tra 1 e 111 mesi. Un paziente (3.3%) è morto nell'immediato postoperatorio, per insufficienza epatica e respiratoria. La causa del decesso è stata nel 30% una recidiva, e nel 67% un'insufficienza epatica quale esito dell'evoluzione naturale della cirrosi. Un solo paziente, quello che ha presentato la sopravvivenza più lunga, è deceduto a causa di un adenocarcinoma del colon.

Dal punto di vista eziologico, 10 pazienti (33.3%) presentavano una storia di cirrosi alcolica, 6 (20%) erano affetti da HCV, 4 (13.3%) da HBV, 1 (3.3%) da HBV e HCV, 1 da HCV e patologia alcol correlata, 1 da HBV e patologia alcol correlata, e per 7 soggetti (23.3%) la cirrosi fu classificata come idiopatica.

Da un punto di vista della funzionalità epatica 25 pazienti (83.3%) appartenevano alla classe A di Child-Pugh, e 5 (16.7%) alla classe B.

In 17 pazienti (56.8%) era presente un HCC singolo, in 4 pazienti (13.3%) due, 6 (20%) avevano tre HCC, 1 paziente (3.3%) quattro e 2 pazienti (6.6%) cinque. Il diametro della lesione di maggiori dimensioni era variabile tra 1 e 18 cm, e 10 HCC (33.0%) erano provvisti di capsula. Non c'è stata relazione tra la presenza della capsula e la dimensione della neoplasia.

In 26 casi (86.7%) l'intervento è stato eseguito con un clampaggio dell'ilo epatico secondo Pringle. Sono state eseguite 6 epatectomie destre (20%), 2 epatectomie sinistre (6%), una lobectomia destra (3%), 13 segmentectomie (43%) e 8 resezioni wedge (27%). Nel 93,2% dei casi l'intervento è stato considerato radicale, essendo solo in 2 casi (6.8%) la valutazione dei margini di resezione risultata insufficiente per la presenza di infiltrazione neoplastica all'esame microscopico. In questa serie si è registrato un tasso di morbidità del 66.6% (Tabella II).

Dei valori bioumorali considerati, l' α FP si è dimostrata avere valori direttamente proporzionale alle dimensioni del tumore.

I risultati dell'analisi "in cieco" del grading sono illustrati nella tabella III.

Come si può chiaramente notare non c'è stata concordanza fra grading preoperatorio e postoperatorio (correlazione tra le due variabili pari a 0.348). Non c'è stata altresì concordanza tra il grading preoperatorio ed altri

TABELLA III

	Agobiopsia	Postoperatorio
G1	0	0
G2	26 (86.7%)	12 (39.9%)
G3	4 (13.3%)	17 (56.8%)
G4	0	1 (3.3%)

TABELLA IV

	P
Grading preoperatorio/postoperatorio	0.348
Grading preoperatorio/presenza di capsula	0.296
Grading preoperatorio/recidiva	0.531
Grading preoperatorio/livello α FP	0.138
Grading preoperatorio/numero lesioni (1)	0.636
Grading preoperatorio/numero lesioni (≥ 2)	0.403

fattori presi in esame, come la presenza di capsula tumorale, la probabilità di recidiva tumorale, il valore di α FP ed il numero delle lesioni (in questo caso si è svolta una ulteriore indagine suddividendo i soggetti in due gruppi: quello di coloro che presentavano una singola lesione e quello di coloro che ne presentavano più di una (Tabella IV).

Discussione

La predittività dei fattori prognostici di sopravvivenza dopo resezione epatica per HCC, a parte quelli associati alla tecnica chirurgica, è influente solo a condizione che il tempo intercorso tra l'insorgenza del tumore e il momento della diagnosi non sia tale da diventare l'unico vero grande fattore prognostico di outcome finale. Dall'analisi dei dati a disposizione si deduce che l'utilizzo dell'agobiopsia percutanea per la valutazione del grading di un epatocarcinoma non è un elemento in grado di fornire informazioni sicure e utili né per caratterizzare la gravità dell'HCC e neanche per selezionare la cura migliore. Pur considerando che un primo limite del risultato possa essere il campione di pazienti non sufficientemente ampio, in realtà ci sembra pertinente fare altre considerazioni sui fattori che determinano la variabilità del grading e la sua scarsa affidabilità. Il primo di essi è il fatto che un epatocarcinoma è composto da una popolazione cellulare con un livello di differenziazione non unico, infatti presenta zone più differenziate e zone più indifferenziate, pertanto quando viene esaminata la massa resecata ad essa viene assegnato il grado più alto fra quelli osservati. Il frustolo di tessuto ottenuto con agobiopsia invece, proprio per l'esiguità del parenchima prelevato, può raccogliere zone di tumore le quali pos-

sono non essere rappresentative di tutta la lesione, e dunque non predittive per quanto riguarda la reale attribuzione di grading della neoplasia.

Un secondo elemento confondente è, a nostro parere, la stessa classificazione di Edmondson e Steiner. Per quanto questa, in diverse segnalazioni, sia in grado di stratificare correttamente i pazienti per grado di neoplasia e prognosi¹³, presenta un elemento di grande debolezza, in quanto si basa su parametri essenzialmente visivi, cioè sul riconoscimento da parte del patologo di determinati aspetti del parenchima epatico e delle sue cellule, e dunque è fortemente operatore-dipendente. Inoltre, come si è detto, basandosi su questo metodo, risulta molto più difficile differenziare i gradi intermedi di neoplasia, in quanto le differenze tra essi sono molto aleatorie e possono sfuggire anche al Patologo più esperto. A partire da questa considerazione, la classificazione di Edmondson e Steiner mostra di avere non solo un'alta variabilità interoperatore, ma anche intraoperatore, infatti, il medesimo vetrino, valutato (o visionato) a distanza di tempo dallo stesso Patologo, può essere classificato in modo diverso (Tabella V).

Sulla base di questa debolezza nell'accuratezza e nella riproducibilità di lettura, numerosi Autori hanno rifiutato l'utilizzo del grading secondo Edmondson e Steiner. Probabilmente proprio la carenza di riferimenti oggettivi è il limite della classificazione in gradi, che ne ha impedito un utilizzo esteso per diagnosi e stadiazione di malattia. Il confronto dei dati di sopravvivenza legati a pazienti a cui sono stati assegnati diversi valori di grading mostra che questi non differiscono significativamente tra il grado 1 e il grado 2¹³. Riteniamo che la variabilità interoperatore intrinsecamente legata a tale classificazione sia il fattore limitante la sua efficacia di utilizzo, dal momento che studi recenti hanno dimo-

TABELLA V - Classificazione di Edmondson e Steiner in quattro gradi*

1. Tumore mai presente da solo, in quanto per la sua alta differenziazione non potrebbe praticamente essere distinto da una semplice iperplasia. Può essere valutato solo quando coesiste in altre aree del tumore un grado II
2. Cellule molto simili agli epatociti, con nuclei più grandi e scuri e citoplasma abbondante e acidofilo. Netti limiti cellulari. Struttura trabecolare, tubulare, acinosa, con eventuali canalicoli e lumi, che spesso contengono secreto biliare.
3. Nuclei più grandi e scuri e in proporzione minor citoplasma. Questo è meno acidofilo, con materiale granulare spinto verso i limiti cellulari. Se ci sono lumi, questi non sono quasi mai pieni di bile. Ci possono essere cellule giganti o sinciziali.
4. Nuclei molto ipercromatici e voluminosi, spesso mostruosi e in mitosi. Citoplasma scarso e con pochi granuli. Scarso anche lo stroma. Gli elementi cellulari non sono coesi, e spesso prendono l'aspetto di un carcinosarcoma

*Da Rugge M, Pollice L: *Basi morfologiche della patologia del fegato*, UTET-USES, Firenze, 1990, 209-223.

strato come, se accuratamente interpretata, la classificazione di Edmondson e Steiner possa essere un fattore fortemente predittivo di sopravvivenza e di tempo libero da malattia, tanto da poter essere associato al TNM nella stadiazione della neoplasia^{14,15}.

Kulesza et al¹⁸ nel loro studio di 64 casi di HCC tutti sottoposti ad agobiopsia presentano risultati simili ai nostri. Fu valutata la concordanza tra grading attribuito al frustolo di agobiopsia e quello ottenuto sul pezzo operatorio: tutti i campioni furono analizzati da due patologi indipendenti, mentre tutti i pezzi operatori furono valutati da un terzo patologo il cui responso fu considerato gold standard. I risultati dello studio hanno dimostrato che i patologi lamentarono grosse difficoltà a classificare accuratamente soprattutto i tumori con differenziazione intermedia. Inoltre, furono rilevati risultati deludenti anche riguardo alla concordanza interoperatore. La conclusione che possiamo sottolineare è la inutilità, a fini stratificativi per una indicazione di cura, dell'esame istologico su agobiopsia di un HCC, limitato ovviamente all'aspetto del grading.

Tuttavia, un possibile correttivo di questo limite potrebbe essere rappresentato dalla fusione delle due classi G2 e G3 in modo da ottenere una suddivisione in tre gradi, ed una più alta specificità¹⁹. Tale suddivisione potrebbe essere utile alla selezione dei casi su cui svolgere ulteriori indagini, come ad esempio la valutazione della presenza e localizzazione della proteina APE1/Ref1, normalmente presente nei nuclei epatocitari ed espressa nei citoplasmi delle cellule maligne, la cui concentrazione appare direttamente correlata al peggioramento della prognosi di malattia²⁰. Allo stesso modo potrebbe essere utile alla selezione dei pazienti candidabili allo studio dell'accumulo della proteina nucleare p21, che indica una perdita del meccanismo regolatore cellulare, rappresenta uno degli stadi della trasformazione maligna dell'epatocita ed è associato allo sviluppo della fibrosi portale tipica delle epatopatie croniche²¹.

Un elemento da tenere costantemente in considerazione, all'atto dell'indicazione all'esecuzione di un'agobiopsia, è la probabilità di provocare un insemnamento di cellule tumorali nei tessuti interessati dal passaggio dell'ago. L'incidenza di insemnamento è attualmente in crescita, raggiungendo valori tra l'1 e il 5% delle indagini svolte. Tale crescita è dovuta all'aumento della sopravvivenza dei soggetti affetti da HCC più che dal numero annuo di nuovi casi, che è in calo. Per tale motivo è necessario adottare un follow-up stretto per almeno cinque anni dei soggetti sottoposti a FNAB²², prendendo in considerazione anche possibili atti terapeutici come l'esecuzione di una radioterapia, che risulta utile anche se non è ancora una pratica medica standardizzata²³.

Nonostante le riserve espresse, possiamo ritenere che l'agobiopsia per HCC sia destinata ad una rivalutazione positiva in futuro, soprattutto se destinata alla valutazione di altri aspetti, come la presenza di invasione vascolare, correlata ad alti tassi di ricorrenza di malattia²⁴ (tan-

to che in sua assenza la probabilità di questi eventi è tendente allo zero¹²), o dello studio del profilo molecolare del tumore che potrebbe aggiungere utili elementi predittivi del suo comportamento e della aggressività^{25,26} e concorrere ad una più adeguata indicazione terapeutica.

Riassunto

L'epatocarcinoma (HCC) è la principale neoplasia epatica, la quinta in assoluto in ordine di frequenza e la terza causa di morte per neoplasia nel mondo. Spesso è associato ad un substrato di infezione da virus epatitici, e la sopravvivenza ad esso correlata è generalmente scarsa. Sebbene attualmente sia possibile compiere una diagnosi accurata di HCC utilizzando tomografia computerizzata e dosaggio di α FP, sarebbe però utile definire il tipo istologico ed il grado di differenziazione tumorale per stabilire il più efficace approccio terapeutico. Recentemente è stata proposta in Letteratura l'agobiopsia come tecnica predittiva di tali parametri. Scopo dello studio è valutare la predittività dell'agobiopsia epatica nei confronti del grading determinato sul pezzo operatorio e dell'outcome finale di malattia. A tale scopo è stato valutato retrospettivamente un campione di 30 pazienti provenienti dalla Clinica Chirurgica dell'Università degli Studi di Udine, operati di resezione epatica, i quali in precedenza erano stati sottoposti ad agobiopsia. Tutti i campioni provenienti dai soggetti in esame sono stati valutati da un singolo patologo e ad essi è stato assegnato un grado istologico.

Successivamente sono stati raccolti dati clinici e di follow up. All'analisi dei dati non è stata riscontrata concordanza tra il grading assegnato all'agobiopsia e quello assegnato sul pezzo operatorio (concordanza pari a 0.348), né tra il grading dell'agobiopsia e i principali parametri associati ad HCC (α FP, dimensione tumorale, numero di noduli, presenza o assenza di capsula tumorale).

Pur considerando la piccola dimensione del campione di pazienti in questione, l'assenza di concordanza è spiegabile con il fatto che l'epatocarcinoma presenta al suo interno numerosi livelli di differenziazione, non tutti sempre rappresentati nel frustolo agobiopsico. Inoltre, la classificazione secondo Edmondson e Steiner, utilizzata nello studio, si basa su parametri visivi operatore-dipendenti, pertanto non assoluti e non sempre confrontabili tra loro. Una possibile soluzione a quest'ultimo problema potrebbe essere una parziale modifica alla classificazione con la fusione delle classi G2 e G3, in modo da consentire una corretta stratificazione dei pazienti ed un inserimento più appropriato in protocolli diagnostici più avanzati, oggi ancora sperimentali. Nello sviluppo di tali protocolli, l'agobiopsia rimane, nonostante i risultati attualmente sconcertanti, un esame destinato ad una rivalutazione positiva in futuro. In tutti i casi di esecuzione

ne di tale esame nei pazienti affetti da HCC, tuttavia, è necessario un follow up di almeno cinque anni per monitorare il rischio di comparsa del fenomeno dell'insemenamento di cellule neoplastiche nel tragitto percorso dall'ago.

Bibliografia

- 1) Trevisani F: *Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients*. Cancer, 1996;77 (11): 2223-232.
- 2) Befeler AS, Di Bisceglie AM: *Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and treatment*. Gastroenterology, 2002; 122:1609-619.
- 3) Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, Tsai JH: *Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study*. British journal of cancer, 1997; 76(7):968-74.
- 4) Kassahum WT, Fangmann J, Harms J, Hauss J, Bartels M: *Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review*. Experimental & Clinical Transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation, 2006; 4(2):549-58.
- 5) Bialecki ES, Di Bisceglie A: *Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma*. Europ Journ Gastroenterol Hepatol, 2005; 17(5): 485-9, 2005.
- 6) Okuda K, et al.: *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment*. Cancer, 1985; 56:918-28.
- 7) Ryder SD.: *Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults*. Gut, 2003; 52:1-8.
- 8) Lok ASF, Lai CL: *Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1989; 9:110-15.
- 9) Llovet J, Burroughs A, Bruix J: *Hepatocellular carcinoma*. The Lancet, 2003; 362:1907-17.
- 10) Cho YB, Lee KU, Lee HW, Cho EH, Yang SH, Cho JY, Yi NJ, Suh KS: *Outcomes of hepatic resection for a single large hepatocellular carcinoma*. World Journal of Surgery, 2007; 31(4):795-801.
- 11) Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, Schmitz KJ, Bertona C, Meyer G, Frilling A, Paul A, Malago M, Broelsch CE: *Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic livers*. J Am Coll Surg, 2007; 205(1):27-36.
- 12) Benzon E, Lorenzin D, Favero A, Adani G, Baccarani U, Molaro R, Zompicchiatti A, Saccomano E, Avellini C, Bresadola F, Uzzau A: *Liver resection for hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of factors associated with improved prognosis. The role of clinical, pathological and surgical related factors*. Tumori, 2007; 93(3):264-68.
- 13) Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG: *Comparison of tumor pathology with duration of survival of North American patients with hepatocellular carcinoma*. Cancer, 1995; 76(4):579-87.
- 14) Li Zhou, Jing-An R, Da-Xiong Y, Shao-Bin W, Shu-Guang C, Qiang Q: *Edmondson-Steiner grading increases the predictive efficiency of TNM staging for long-term survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection*. World Journal of Surgery, 2008; 32:1748-56.
- 15) Wayne JD, Lauwers GY, Ikai I, Doherty DA, Belghiti J, Yamaoka Y, Regimbeau JM, Nagorney DM, Do KA, Ellis LM, Curley SA, Pollock RE, Vauthey JN: *Preoperative predictors of survival after resection of small hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2002; 235 (5):722-31.
- 16) Chapel F, Guettier C, Chastang C, Rached AA, Mathieu D, Tepper M, Beaugrand M, Trinchet JC: *Needle biopsy of hepatocellular carcinoma: assessment of prognostic contribution of histologic parameters including proliferating cell nuclear antigen labeling and correlations with clinical outcomes*. Group d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire. Cancer, 1996; 77 (5), 864-71.
- 17) Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, Yamaoka Y, Makuuchi M: *Staging of hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2007; 245 (6): 909-22.
- 18) Kulesza P, Torbenson M, Sheth S, Erozan YS, Ali SZ: *Cytopathologic grading of hepatocellular carcinoma on fine needle aspiration*. Cytopathology, 2004; 102(4):247-52.
- 19) Wanless IR: *International consensus on histologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma*. Hepatology research 37 (suppl 2): S139-41.
- 20) Di Maso V, Avellini C, Crocè LS, Rosso N, Quadrioglio F, Cesaratto L, Codarin E, Bedogni G, Beltrami CA, Tell G, Tiribelli C: *Subcellular localization of APE1/Ref1 in human hepatocellular carcinoma: possible prognostic significance*. Molecular medicine, 2007; 13(1-2): 98-96.
- 21) Brunt E, Walsh S, Hayashi PH, LaBundy J, Di Bisceglie A: *Hepatocyte senescence in end-stage chronic liver disease: a study of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 in liver biopsies as a marker for progression to hepatocellular carcinoma*. Liver international, 2007; 662-71.
- 22) Yueh Wei Liu, Chao-Long Chen, Yaw-Sen Chen, Chih-Chi Wang, Chih-Che Lin: *Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after fine needle biopsy*. Digestive Diseases and Sciences, 2007; 52:228-31.
- 23) Wei-Chih Tung, Yu-Jie Huang, Stephen Wan Leung, Fang-Ying Kuo, Hung-Da Tung, Jing-Houng Wang, Chao-Hung Hung, Chuan-Mo Lee, Chi-Sin Changchien, Shih-An Yeh, Li-Min Sun, Eng-Yen Huang, Hsuan-Chih Hsu, Chong-Jong Wang, Sheng-Nan Lu: *Incidence of needle tract seeding and responses of soft tissue metastasis by hepatocellular carcinoma postradiotherapy*. Liver International 2006, 192-200.
- 24) Salizzoni M, Romagnoli R, Lupo F, David E, Mirabella S, Cerutti E, Ottobrelli A: *Microscopic vascular invasion detected by anti-CD34 immunohistochemistry as a predictor of recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation*. Transplantation, 2003; 76(5):844-48.
- 25) Befeler AS, Hayashi PH, Di Bisceglie AM, et al.: *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology, 2005; 128 (6):1752-764.
- 26) Onofre AS, Pomjanski N, Buckstegge B, Böcking A: *Immunocytochemical diagnosis of hepatocellular carcinoma and identification of carcinomas of unknown primary metastatic to the liver on fine needle aspiration cytologies*. Cancer, 2007; 111(4): 259-68.