

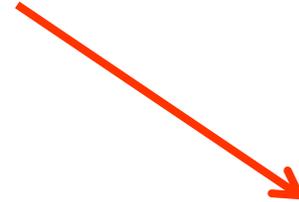
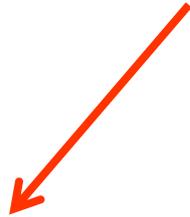
Il Nodulo Epatico

dalla Diagnosi..... alla Terapia

Dall'Epatopatia cronica all'HCC
21 Settembre 2013

Luca Anselmi
Direttore S.S.D. Anatomia Patologica ASL3 genovese

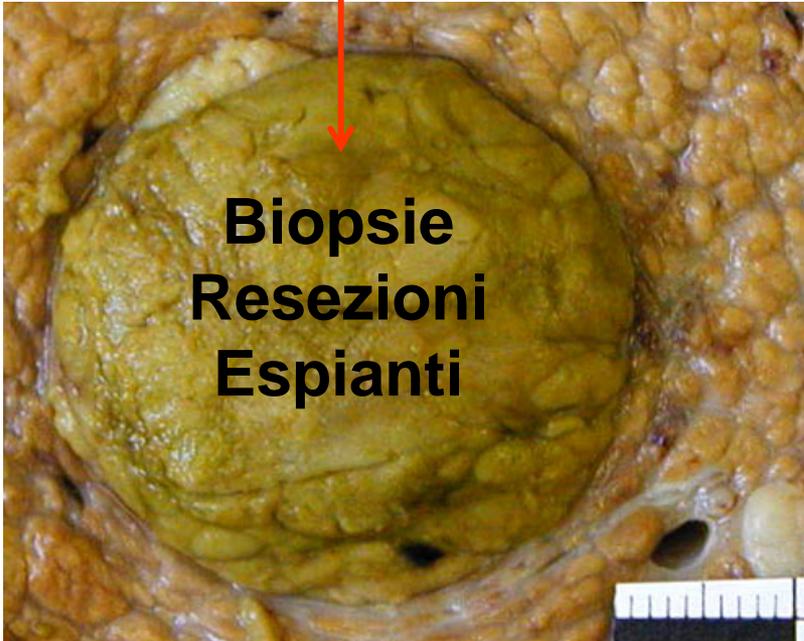
MALATTIE DEL FEGATO



LESIONI EPATICHE FOCALI



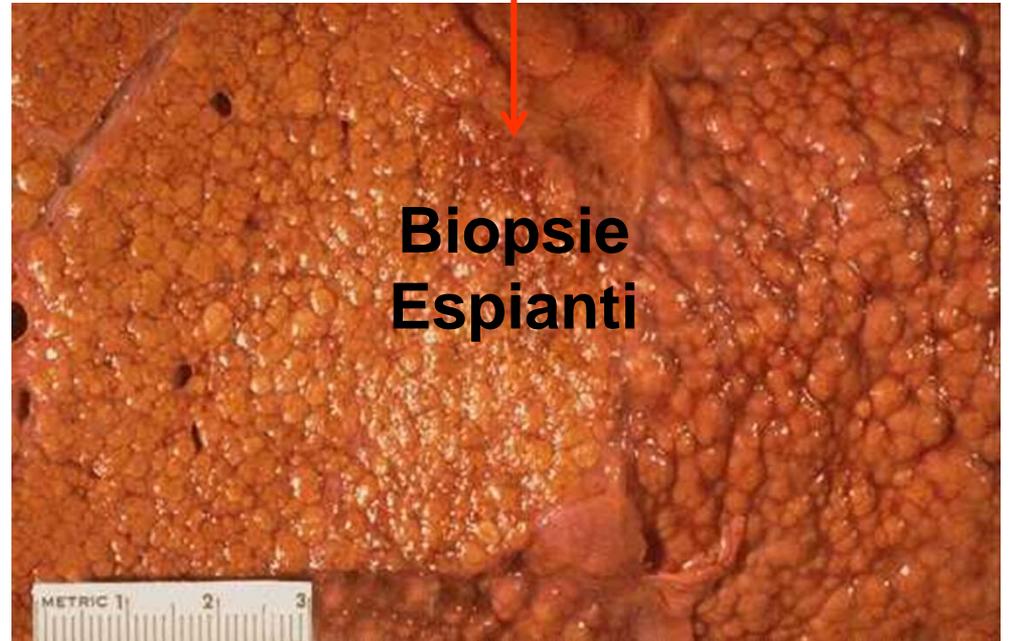
**Biopsie
Resezioni
Espianti**

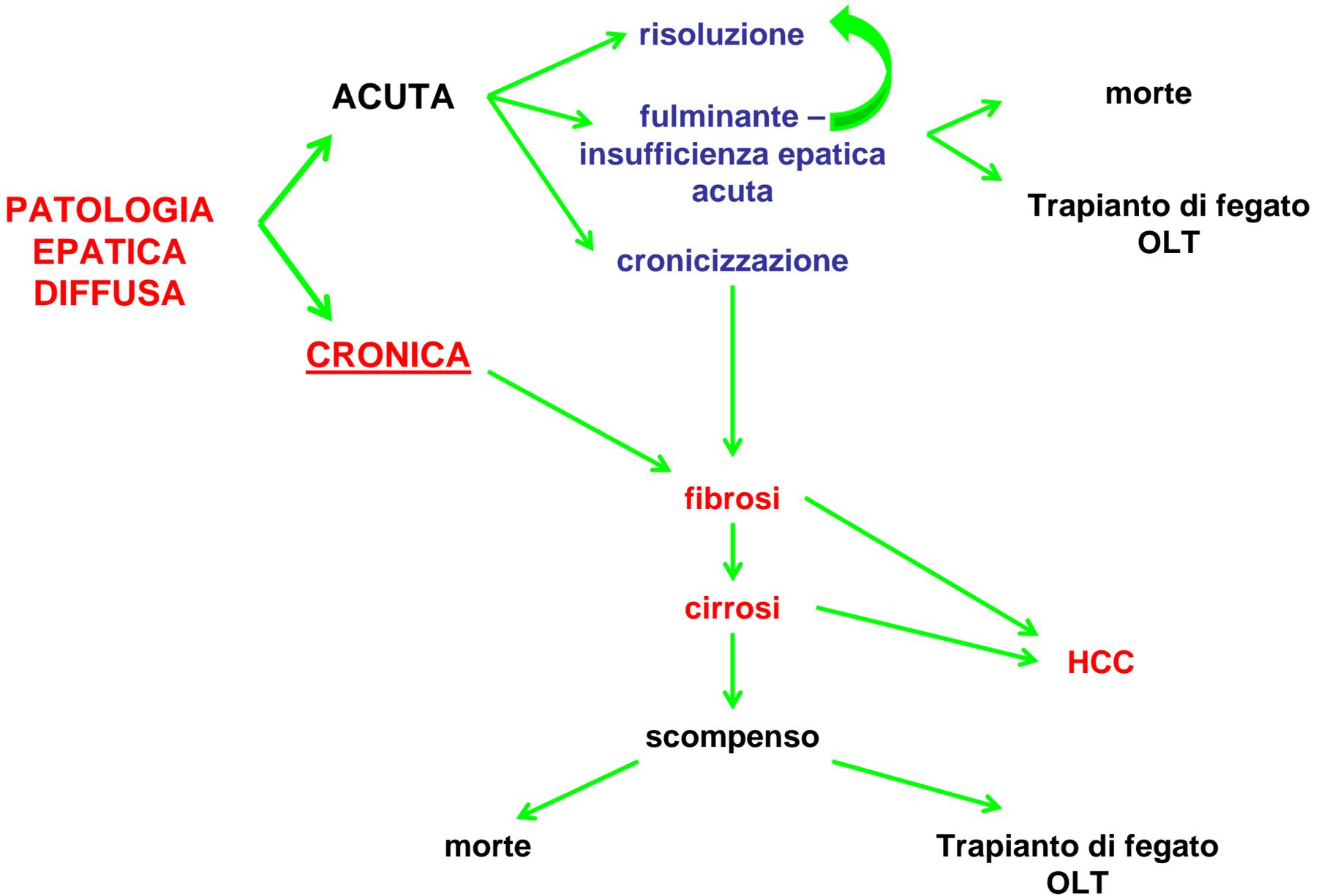


PATOLOGIA EPATICA MEDICA DIFFUSA



**Biopsie
Espianti**





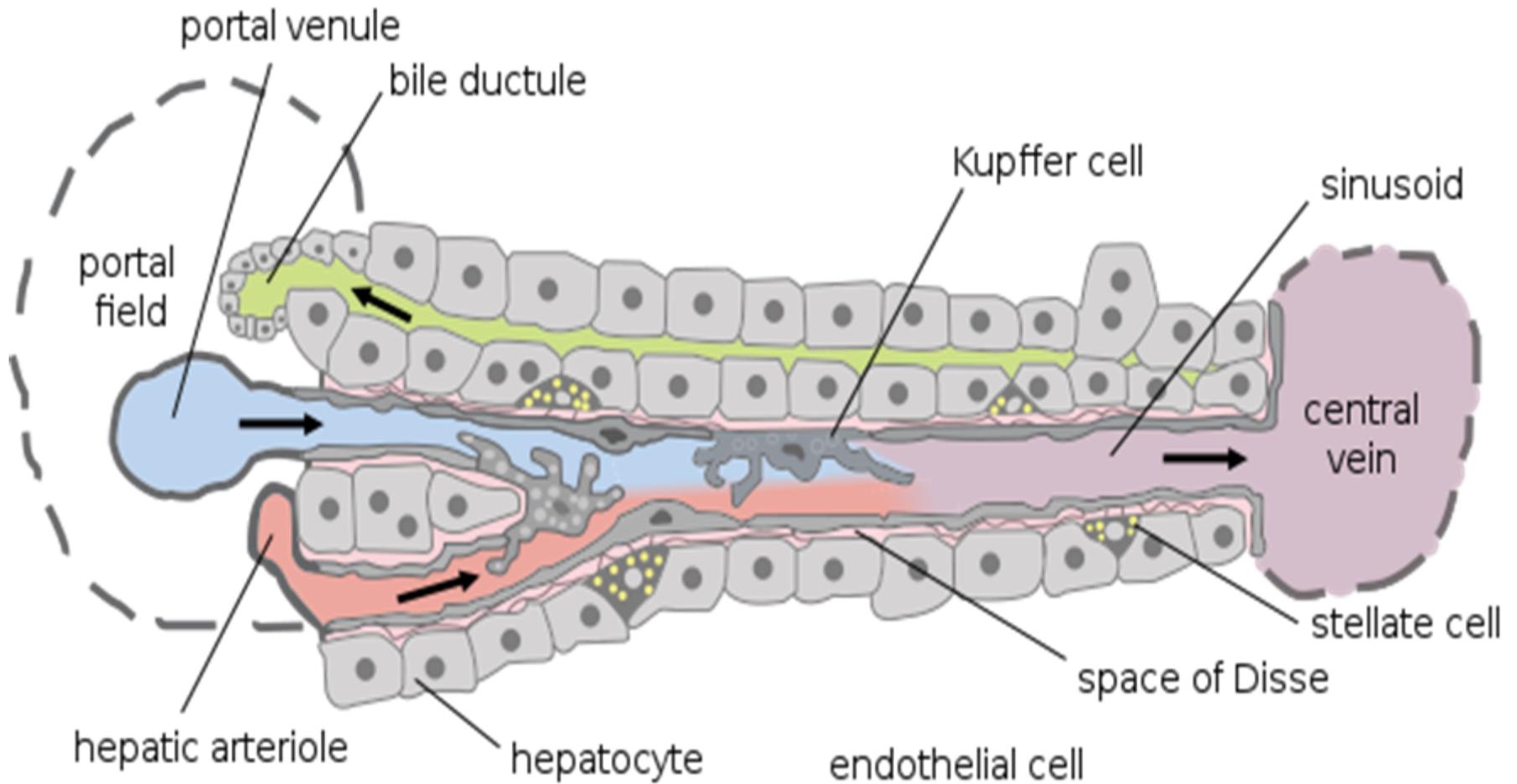
Ha ancora significato la biopsia epatica...?

- Essa può confermare la diagnosi clinica e permettere per esclusione di riconoscere le principali malattie che possono manifestarsi come epatite cronica.
- Essa ci permette di definire il grado e lo stadio e escludere patologie concomitanti quali l'epatopatia alcolica e l'emocromatosi
- Inoltre con la biopsia si può monitorare l'effetto della terapia e lo stato del fegato dopo trapianto o prima nel donatore.

Nel caso di pz cirrotici con noduli epatici tra 1-2cm o in ausilio all'imaging

FISIOPATOLOGIA

Popolazioni cellulari



Funzioni fisiologiche delle cellule stellate a livello endoteliale

Tali cellule garantiscono una serie di attività che sono alla base del buon funzionamento della struttura sinusoidale

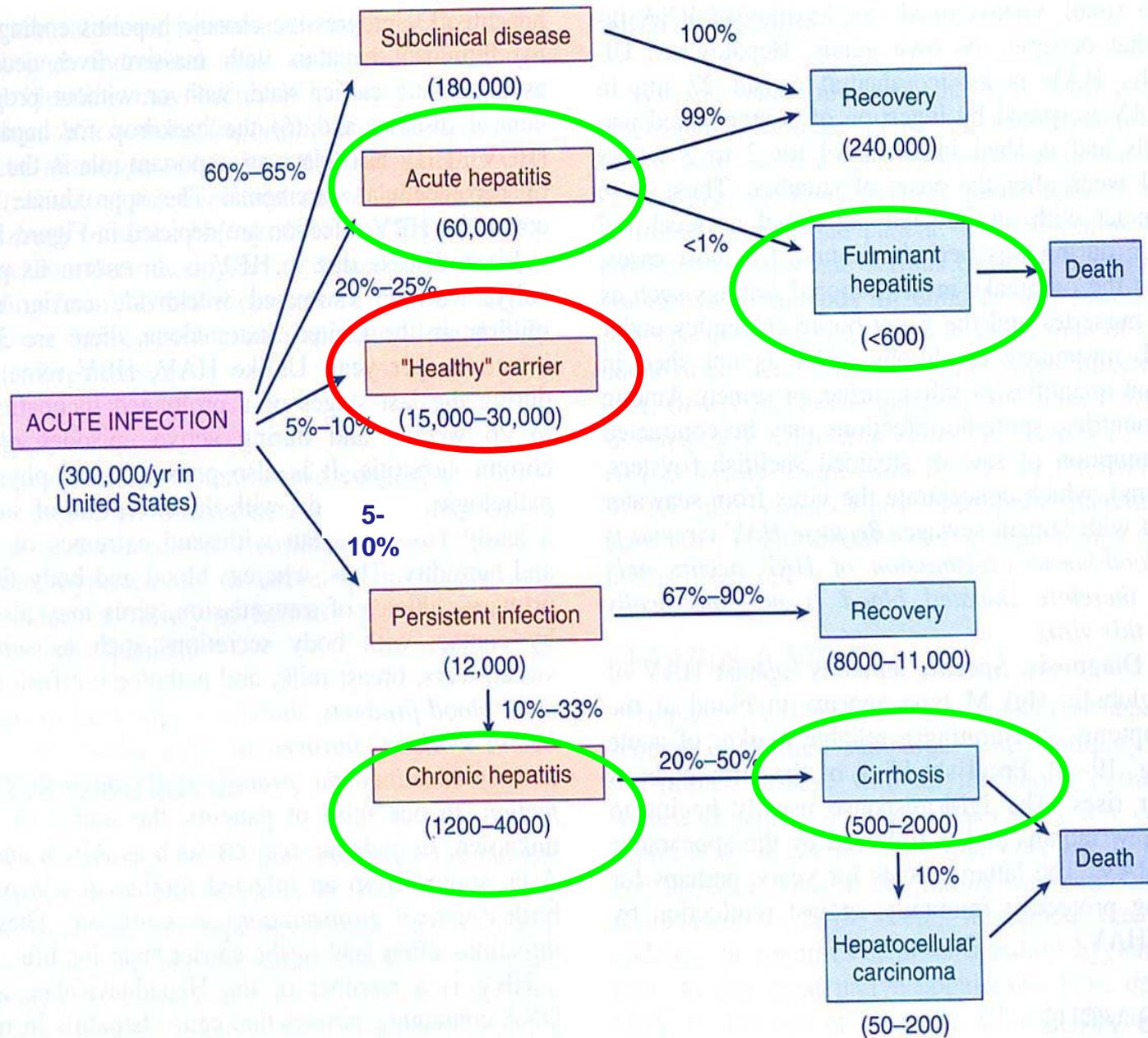
- VASODILATAZIONE
- ATTIVITA' ANTITROMBOTICA
- ATTIVITA' ANTIPROLIFERATIVA

Danno Parenchimale

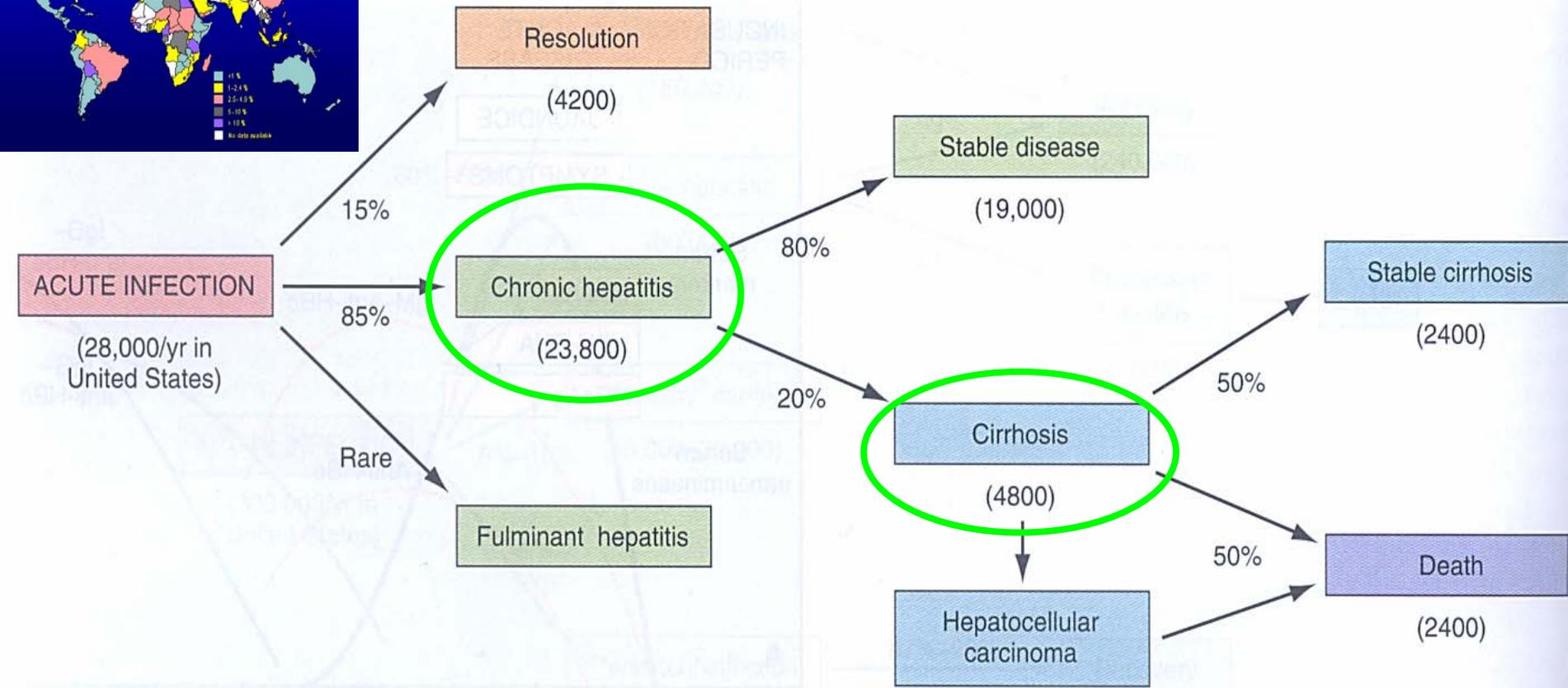
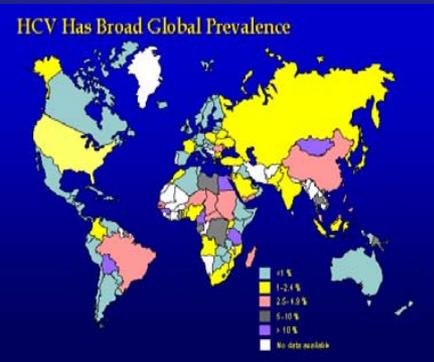
(dalla buona alla cattiva funzionalità)

- DIRETTO
 - **Cause Tossiche o Virali** che procurano a livello delle strutture cellulari uno stress ossidativo/infiammatorio che comporta di conseguenza delle modifiche strutturali e quindi un danno epatocitario (effetto diretto)

Cause Virali: **EPATITE HBV**



Cause Virali: **EPATITE HCV**



Danno Parenchimale

- **INDIRETTO** (meccanismo a cascata)
 - ❖ -Alterazioni Funzionali
 - ❖ -Rimodellamento Sinusoidale
 - ❖ -Fibrogenesi
 - ❖ -Alterazioni emodinamiche
 - ❖ -Danno epatocitario indiretto

Alterazioni Funzionali

(attivazione delle cellule stellate vs disfunzione endoteliale)

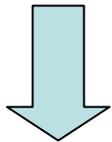
- Alterazioni delle cellule Stellate comporta una attivazione delle stesse che procura una vasocostrizione a livello dello spazio sinusoidale e una attività protrombotica/proliferativa che accentua l'alterazione emodinamica e conseguente disfunzione endoteliale con alterazione emodinamica a livello dello spazio sinusoidale

Rimodellamento sinusoidale

- Parenchima sano

(sinusoide normale)

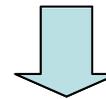
- Cellule stellate quiescenti
- Fibre collagene sparse
- Endotelio fenestrato
- Microvilli sul polo vascolare epatocitario



Scambio fra lo spazio vascolare e l'epatocita

- Parenchima cirrotico

- Proliferazione di miofibroblasti
- Deposito di matrice collagena
- Perdita della fenestratura endoteliale
- Perdita dei microvilli



CAPILLARIZZAZIONE



- DISTACCO DEGLI EPATOCITI
- DUPLICAZIONE DELLE CORDE



(Perdita di scambio)

RIGENERAZIONE

LA CIRROSI: PATOGENESI

(fra le 10 cause di morte nel mondo occidentale)

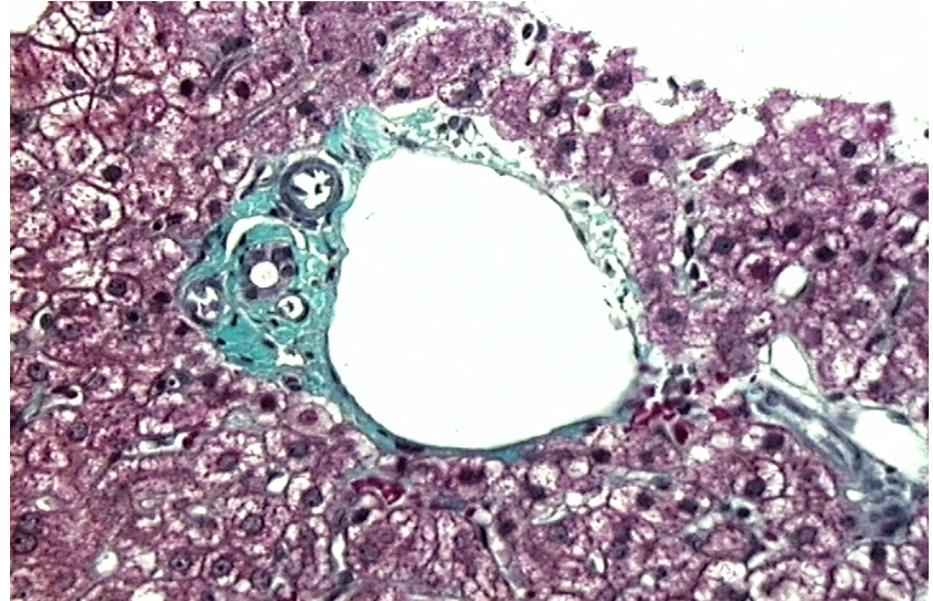
Matrice normale:

Collagene tipo I

Collagene tipo III



Spazio portale e vena centrolobulare



Collagene tipo IV



Intorno agli epatociti
(colorazione per il reticolo)

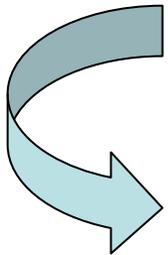


LA CIRROSI: PATOGENESI

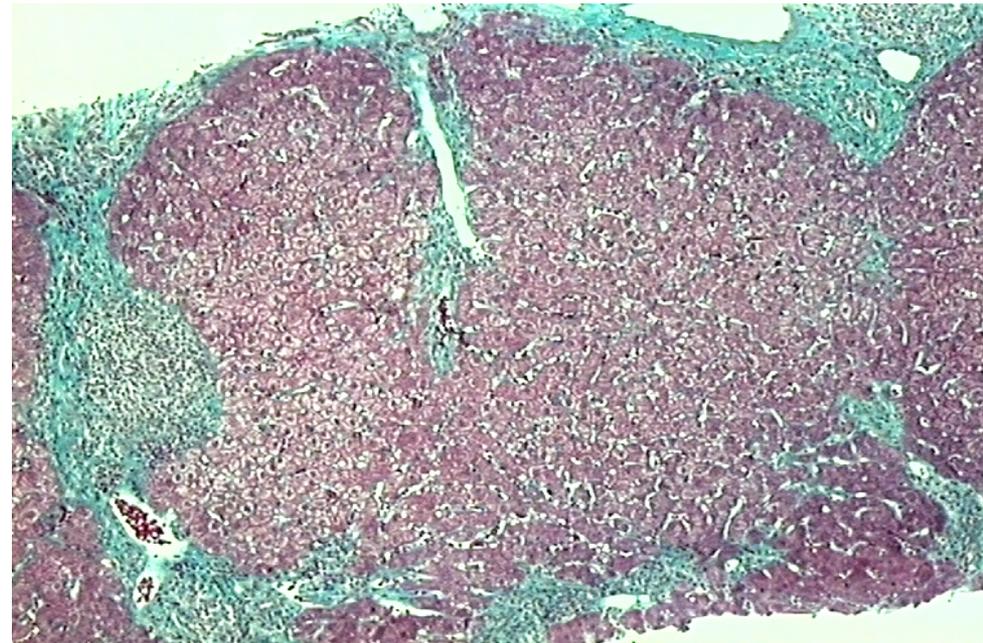
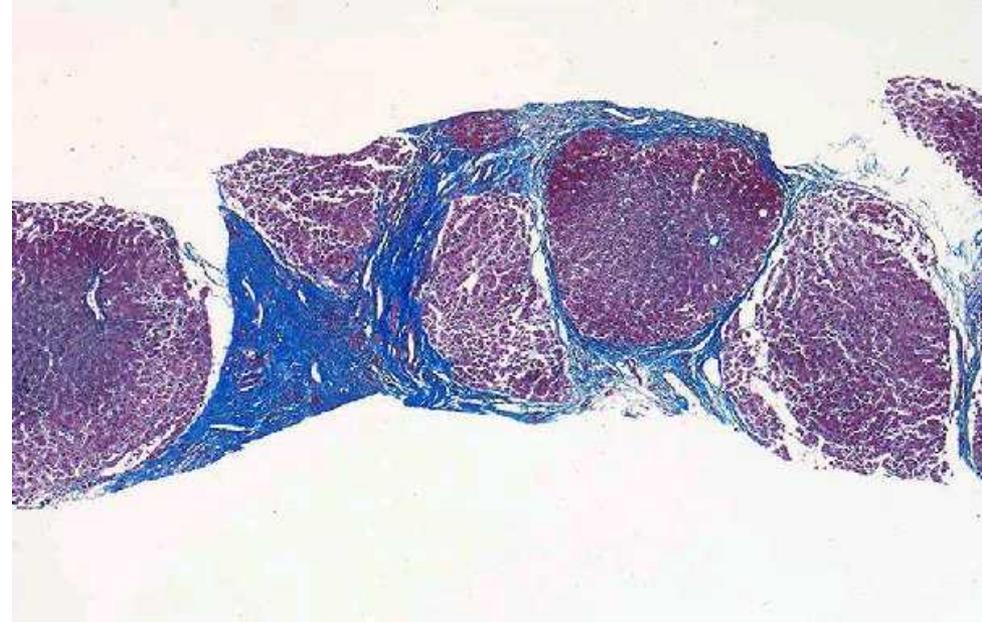
Cirrosi: patogenesi della fibrosi

Cirrosi: eccesso di collagene tipo I e collagene tipo III in spazi portali e lobulo

Perdita delle fenestrazioni e deposizione di collagene nello spazio di Disse



alterazione dello scambio dei soluti





Portal Canal

Parenchima o lobulo

Portal Vein

Lymph Vessels

Bile Duct

Hepatic Artery



Dallo Spazio sinusoidale alla Spazio portale (triade portale)

Condizioni normali:

(70% vena porta) preponderante apporto venoso a livello del circolo epatico

(30% arteria epatica) irrorazione del canalicolo biliare

-Trofismo dei dotti biliari

Condizioni Patologiche: Cirrosi/Colestasi

-Decremento della vascolarizzazione venosa portale (30%) a causa della fibrogenesi, dell'aumento della matrice e della capillarizzazione

- Maggiore apporto arterioso attraverso il plesso arterioso peribiliare e shunt arterovenosi con neoangiogenesi di vasi arteriali c.d. "unpaired" (70%)
- Fenomeno di ipervascolarizzazione c.d "Arterial Buffer Response"

Rimodellamento Sinusoidale

- Comporta:
 - RIGENERAZIONE E FIBROSI
 - FORMAZIONE DI NODULI RIGENERATIVI

EPATOCARCINOGENESI

progressione verso la malignità

EPATOCANCEROGENESI –FATTORI DI RISCHIO

- Cause ambientali/immunologiche
- Alcol
- Aflatossine
- Emocromatosi (45%)
- Steatoepatite non alcolica
- Risposta autoimmune

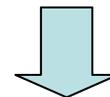
Epatocita Normale



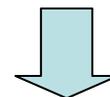
Ep. Cr./Cirrosi



Ep. con alterazioni fenotipiche



Ep con Displasia



HCC

Cause Virali

HBV

HBV-HDV

HCV

HBV+HCV

EPATOCANCEROGENESI

Nodulo Rigenerativo (benigno)

Nodulo con Displasia di Basso Grado (benigno)

Nodulo con Displasia di alto grado (pre-maligno)

Early HCC (maligno)

Le caratteristiche **istologiche e di imaging** definiscono le fasi nell'evoluzione della neoplasia nel fegato cirrotico

Overt HCC (maligno)

EPATOCANCEROGENESI

Aspetti Patologici

- Alterazioni cellulari (componenti intracellulari)
- Modifiche strutturali (densità cellulare, corde epatocitarie)
- Alterazioni Biliari
- **Apporto vascolare**

Apporto vascolare

L'HCC è una neoplasia maligna **neoangiogenizzante** (RM)

Sviluppo di un sistema vascolare molto efficiente con progressiva perdita dell'apporto venoso e progressivo sviluppo della vascolarizzazione arteriosa con formazione di vasi anomali neoformati "unpaired" cioè senza triade e capillarizzazione dei sinusoidi

Sistema molto efficiente che permette un maggiore e più veloce passaggio di sangue e quindi del mezzo di contrasto

Diagnosi differenziale e di evoluzione dalla displasia di alto grado all'HCC di alto grado (CD34) capillari neoplastici

Funzione biliare

- La **funzione biliare** evidenziata con la reazione IHC CEA progressivamente si riduce dal **nodulo rigenerativo** all'**HCC** dove si perde completamente e dove si evidenzia espressione intensa del CEA

Fattori Istologici Prognostici di progressione correlazione con l'IMAGING

- Rapporto densità nucleare >1,5
- Displasia piccole cellule
- Displasia grandi cellule
- Formazione microacinosa
- Cellule chiare (glicogeno)
- Deviazione nucleare verso i sinusoidi
- Alterazioni lipidiche
- Alterazione della colorazione
- Riduzione delle fibre reticoliniche
- Accumulo di ferro (noduli senza ferro in emocromatosi)
fattore negativo (Perl's)

Perl's per il ferro

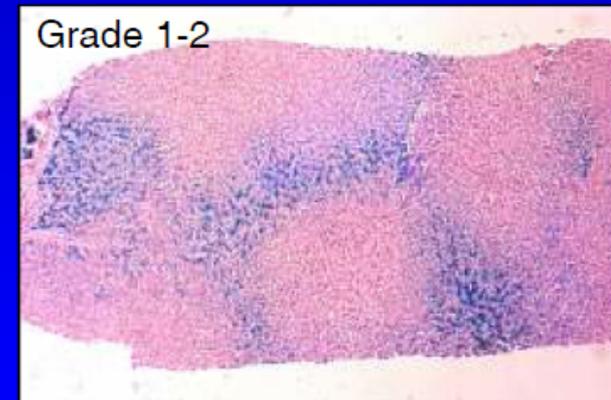
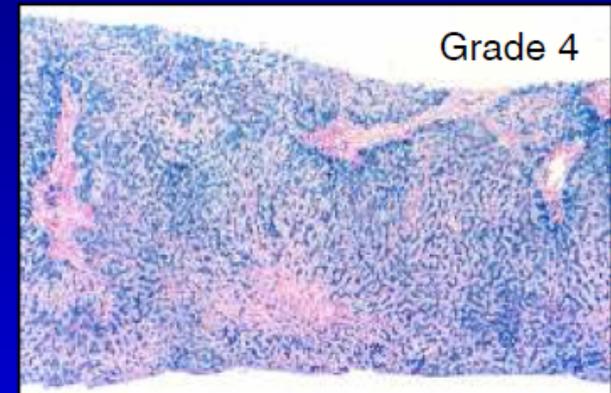
Perls' for iron

Ferritin + haemosiderin
are ferric compounds stained
by the **Perls' technique**

- **Ferritin:** diffuse blue blush
(DD artefact)
- **Haemosiderin:** intense blue
granules

**Parenchymal iron graded on a
0 to 4+ scale**

- 1 = mild periportal/periseptal deposition
- 4 = massive deposits (no acinar gradient)
- 2 and 3 = intermediate



TUMORI E LESIONI PSEUDOTUMORALI EPATOCITARIE

- Iperplasia nodulare rigenerativa
- Iperplasia nodulare focale
- Adenoma epatocellulare
- **CARCINOMA EPATOCELLULARE (90%)**
- Epatoblastoma

METASTASI

Incidenza e mortalità dell'HCC

- 6° carcinoma più comune al mondo (7% di tutti i carcinomi).
- Picco d'incidenza 70aa
- Terza causa di morte per cancro al mondo
- Aree ad alto rischio: >20 casi/100.000 maschi anno (Sud Est Asiatico ed Africa sub-sahariana e Malesia)
- La prognosi è peggiore in neoplasie di dimensioni > di 6cm

Incidenza e mortalità dell'HCC

- Elevati valori sierici di alfa-fetoproteina, sebbene non specifici, sono fortemente indicativi per HCC
- L'HCC può essere solitario o multinodulare
- Nel 90% dei casi l'HCC si sviluppa in un substrato cirrotico
- HCC ha tendenza ad avere diffusione intravascolare
- Displasia epatica a cellule grandi (LCD) e displasia epatica a cellule piccole (SCD) quest'ultima, meno comune, è stato dimostrato essere un indicatore di malignità

WHO CLASSIFICAZIONE

- Carcinoma Epatocellulare (HCC)
- Epatoblastoma (HB)
- Colangiocarcinoma (CCa)
- Epatocolangiocarcinoma misto
- Cistoadenocarcinoma epatobiliare

VARIANTI ISTOLOGICHE HCC

- HCC tipo usuale di grado 1 a grado 4
- Sclerosante
- A cellule chiare
- A cellule fusate (sarcomatode)
- Pleomorfo (gigantocellulare)
- Fibrolamellare

Sorveglianza

Gestione dei pazienti a rischio

- Pz Cirrotici, Child-Pugh stadio A e B
- Pz Cirrotici, Child-Pugh stadio C in attesa di trapianto
- Pz non Cirrotici HBV carriers con epatite attiva o familiarità per HCC
- Pz non Cirrotici con epatite cronica C e fibrosi in stadio avanzato F3

Programma di controllo con US addominale ogni 6 mesi o ogni 3-4 mesi nel caso di noduli < 1cm o nel caso di FU dopo resezione o terapia locoregionale

Cosa dobbiamo ricordare...

- Le cause principali di epatocancerogenesi sono **le Ep. Virali (HCV)**
- Lesione nodulare epatica di ndd (riscontro occasionale): ipotesi statisticamente più probabile è che sia una metastasi (se si escludono gli angiomi)
- Tumore primitivo più frequente: **epatocarcinoma(HCC)**
- Più del 90% degli HCC si associa a cirrosi
- PZ cirrotici con displasia(LCD) hanno un rischio maggiore (4 volte) dei pz senza displasia di ammalarsi di HCC
- LCD è il > fattore di rischio che aumenta nel caso di pz HBV+ e di età > di 60aa
- Importante per corretto inquadramento diagnostico correlazione con dati clinico-anamnestici-radiologici
- Approccio diagnostico MULTIDISCIPLINARE

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

*Si ringrazia la Dr.ssa Federica Grillo
Ricercatore Anatomia Patologica Università
di Genova per la collaborazione*

Bibliografia

- EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma 2012
- Pathologic Diagnosis of Early Hepatocellular Carcinoma: a Report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia Hepatology 2009
- Liver Cell Dysplasia is a major factor for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: a Prospective Study Gastroenterology 1995