

Neoplasie epatiche benigne: problemi diagnostici ed indirizzo terapeutico

A. RUSSO

RIASSUNTO: Neoplasie epatiche benigne: problemi diagnostici ed indirizzo terapeutico.

RUSSO A.

La preponderanza e la contemporanea severità prognostica delle affezioni tumorali maligne del fegato, bersaglio preferenziale soprattutto della disseminazione metastatica proveniente da altri distretti - favorita dalla sua funzione di filtro della circolazione sistemica epatica - ed in minor percentuale sede di processi primitivi, ugualmente invalidanti, contribuiscono in maniera indiretta allo studio della controparte benigna delle neoplasie epatiche. Ciò deriva dalla necessità di una tempestiva diagnosi differenziale, essendo comprensibilmente assai diversa la strategia di trattamento e la predizione prognostica.

Scopo del presente contributo vuole essere una concisa rassegna sulla modalità di insorgenza clinica, approfondimento diagnostico e decisione terapeutica, riguardanti le neoplasie benigne del fegato, in cui la chirurgia riveste un ruolo di importanza esclusiva.

SUMMARY: Benign hepatic neoplasms: diagnostic problems and therapeutic approach.

RUSSO A.

The liver is one of the main targets of metastases arising from other districts, owing to its function to filter the systemic blood circulation and to its being the location of primary malignant processes. What is worth pointing out is the fact that the prevalence and contemporary prognostic severity of malignant tumours of the liver indirectly contributes to the study of benign neoplasms. This is due to the urgency of a differential diagnosis, the therapeutic planning and the prognosis prediction being rather different.

The aim of this study is to offer a concise view about clinical arising, diagnostic procedures and therapeutic strategy of benign tumours of the liver, areas where surgery plays a central role.

KEY WORDS: Fegato - Neoplasie benigne - Chirurgia.
Liver - Benign tumours - Surgery.

Premessa

Le neoplasie benigne rappresentano un capitolo della patologia epatica di complesso impatto chirurgico, a causa principalmente della necessità di discriminazione da processi espansivi di natura maligna, il cui tempestivo riconoscimento costituisce il cardine della pianificazione terapeutica. Purtroppo, allorché non intervengano elementi orientativi di sufficiente attendibilità, quali ad esempio l'ipervascolarizzazione suggestiva della derivazione angiomatica della neoformazione, la previsione diagnostica non sempre può avvalersi del conforto di fallibili ausili strumentali; il margine di sospetto si trova così spesso ad essere colmato soltanto grazie ad un accertamento diretto, tramite la laparoscopia, per le localizzazioni favorevolmente esposte, o la laparotomia esplorativa, che culmina con l'exeresi della discariocinesi per la defini-

tiva caratterizzazione istologica.

La relativa rarità delle stesse affezioni benigne di tipo nodulare a carico del fegato ostacola il raggiungimento di quella perizia tecnica necessaria per l'immediata identificazione della natura della patologia, attraverso i presidi non demolitivi a disposizione, ivi comprese anche quelle procedure invasive, rappresentate dall'agoaspirato. Il ventaglio delle indicazioni chirurgiche pertanto si amplia, oltre che per i casi sintomatici o complicati (rottura o ascessualizzazione o disturbi meccanici da parte di voluminose tumefazioni) anche per la risoluzione di quesiti diagnostici di indagine interpretazione, il cui misconoscimento comporterebbe severe ripercussioni prognostiche.

Discussione

In accordo con la terminologia attuale, le lesioni nodulari del fegato si suddividono in due tipi: foci rigenerativi e displastici o neoplastici (1-3). I primi includono noduli rigenerativi monoacinari, multiacinari, cirrotici, l'iperplasia segmentaria lobale e l'iperplasia focale nodulare. Ai secondi appartengono l'ade-

noma epatocellulare, le displasie e l'epatocarcinoma. Molte di queste alterazioni possono essere coinvolte nel fenomeno della carcinogenesi, sia rappresentando il substrato principale della trasformazione o il gradino di inizio, oppure rientrando in uno di quei passaggi che conducono attraverso varie fasi allo sviluppo del tumore, come nella sequenza nodulo rigenerativo, displasia di basso grado, displasia di grado severo, carcinoma di piccolo e grande calibro (*small and large cancer*) (4, 5).

L'iperplasia focale nodulare è una rara affezione, predominante nel sesso femminile (M:F = 1:12), nella fascia di età compresa fra i 20 ed i 40 anni, secondo alcuni autori significativamente associata all'assunzione di preparati estroprogestinici (50-70%), inquadrata originariamente da Edmondson nel 1958 fra i tumori benigni ed allo stato attuale inserita nella categoria degli pseudotumori, al pari della steatosi focale, del nodulo necrotico e del tumore infiammatorio (6, 7). La sua incidenza costante nel tempo, nonostante il progressivo avvento nella pratica clinica delle formulazioni ormonali a scopo contraccettivo o terapeutico, rende controverso, se non dubbio per altri, il nesso causale fra i due eventi, molto meglio documentato nel caso dell'adenoma epatico. Viceversa, secondo studi anche recenti, l'interruzione dell'assunzione di contraccettivi estroprogestinici può determinare una spontanea regressione dell'iperplasia nodulare epatica, al pari della somministrazione di acido ursodesossicolico (8, 9, 10). Si sarebbe evidenziato anche un aumentato rischio di insorgenza di iperplasia nei fumatori, mentre una dieta con fibre grezze e cereali svolgerebbe un ruolo protettivo (11,12).

Ultrastrutturalmente contrassegnato dalla conglomerazione di noduli iperplastici, centrati da un tessuto cicatriziale a margini frastagliati, simulante una cicatrice ("scar lesion") - sebbene sia stato recentemente segnalato un caso di iperplasia focale nodulare sotto forma di retrazione glissoniana (13) - il focolaio di amartia esibisce un'alterata distribuzione spaziale delle ramificazioni portali e delle vene centrolobulari, nonché un anomalo ispessimento parietale delle arterie, interessante sia la tonaca intima che la media, quanto infine fenomeni di metaplasia dutturale (presenza di arborescenze biliari lontane dalle lacune portali).

I noduli compaiono tanto in forma isolata, espressione di una vera e propria amartia, quanto multipla, in tal caso secondaria ad un'inusuale iperplasia rigenerativa multicentrica non cirrogenetica. Il focolaio solitario, verosimilmente difetto di sviluppo amartomatoso, di diametro ampiamente variabile, si situa preferenzialmente in sede sottocapsulare nel lobo destro (60%). La coesistenza di svariati noduli prospetta la cosiddetta iperplasia nodulare rigenerativa, potenzialmente com-

plicata da emorragie da varici esofagee, secondarie ad ipertensione portale intraepatica (14-17).

L'accentuazione e la contemporanea alterazione della morfologia della componente vasale inducono ad avvalorare l'ipotesi di un'etiologia rigenerativa, in risposta ad una malformazione arteriosa focale (10); non essendone stata finora segnalata una degenerazione sarcomatosa, è invece possibile la rottura, spontanea o traumatica, del glomo iperplastico (18,19) (finora rintracciati 6 casi in letteratura, di cui uno solo di sesso maschile), motivo di laparotomie d'urgenza per il tamponamento dell'emorragia, traducendosi in resezioni parenchimali più o meno regolate (20). Viceversa, molto più frequentemente (80%) l'iperplasia focale nodulare rimane asintomatica anche per tutta la vita, costituendo un reperto di eccezionale riscontro all'indagine autoptica o nel corso di laparotomie o investigazioni strumentali non invasive (ecografie), condotte per altro motivo. Per incrementare la specificità diagnostica ed il potere discriminativo nei confronti dei focolai di trasformazione, è stato sviluppato l'interesse nei confronti della mangafodipirina trisodica, elettivamente captata dai focolai di iperplasia e dall'adenoma, ma non da lesioni maligne primarie e secondarie (21-24)

La sintomatologia è quasi esclusivamente riassumibile in dolenzia gravativa in ipocondrio destro, riconducibile allo sviluppo di una tumefazione di varia taglia, prevalentemente indovata nel lobo destro, che impone una diagnosi differenziale con l'adenoma e la variante fibrolamellare dell'epatocarcinoma. L'algoritmo decisionale prevede in questi casi l'effettuazione: di un'ecografia, purtroppo scarsamente dirimente, che evidenzia la peculiare cicatrice stellata in appena il 18% dei pazienti; dell'eco-color-Doppler, in grado di rilevare la pulsatilità centrale del nodulo (fra l'altro parametro incostante) (25,26); di TC ed RMN, il cui valore predittivo sfortunatamente non supera mediamente il 50% (la lesione è caratteristicamente isodensa rispetto al tessuto limitrofo) (27,28); di scintigrafia con tecnezio solfato (29). Purtroppo anche indagini invasive, quali l'FNAB (*fine needle aspiration biopsy*), non apportano sostanziali informazioni al corretto inquadramento diagnostico; l'interpretazione del campione presuppone una consolidata esperienza da parte dell'anatomopatologo, difficilmente acquisibile a causa della rarità stessa della malattia, motivo per cui appena il 50% dei frustoli biotici perviene ad un'esatta collocazione in fase preoperatoria, anche presso Centri di alta specializzazione (30, 31).

L'orientamento terapeutico propende per l'intervento chirurgico, qualora sussistano dubbi circa la diagnosi differenziale con un'area di trasformazione maligna, o quando l'eteroplasia mostri una tendenza all'accrescimento ai controlli seriati, infine per i casi

sintomatici, refrattari alla sospensione dell'eventuale terapia estrogenica (per le pazienti di sesso femminile). Sebbene l'indicazione prevalente, in virtù dell'assenza di rischio oncologico e dell'eccezionalità della fissurazione, sia di tipo astensionistico negli individui asintomatici, con periodico monitoraggio strumentale delle dimensioni e della morfologia della lesione, permane il consistente dilemma del riconoscimento inconfutabile della benignità di una tumefazione epatica che, come precedentemente descritto, non appare agevole senza il ricorso ad una celiotomia o ad un accertamento diretto (anche laparoscopico per le localizzazioni superficiali o periferiche).

Se l'approccio terapeutico si dimostra quindi di gestione alquanto controversa, spesso affidato alle personali preferenze del curante, qualsiasi dubbio decade in condizioni di urgenza, dove i criteri discriminativi, oltre che essere impossibili, avrebbero certamente poco spazio.

Come già accennato, l'iperestrinismo può determinare un effettivo incremento dell'insorgenza di adenomi (90%), noduli di aspetto grigio-giallastro pallido, con sfumature verdognole, frequentemente subglissoniani e capsulati, talvolta provvisti di digitazioni pseudopodiche, simulanti propaggini da infiltrazione carcinomatosa. La forma solida è separata dal tessuto finitimo da una sottile capsula fibrosa; bianco-giallastra, di consistenza molle-elastica, sessile o pedunculata, può manifestarsi tanto isolata, quanto organizzata in multiple unità. Istologicamente si distinguono: l'adenoma epatocellulare, nelle varietà cistica, cavernosa, fascicolata ed acinosa, risultante dall'aggregazione di cordoni e lamine di epatociti, sprovviste della fisiologica disposizione radiale; l'adenoma colangiocellulare, con struttura tubulare; eccezionalmente forme miste. Tale tumore può tuttavia comprendere anche una variante cistica, a contenuto mucoso o sieroso, che nelle espressioni avanzate può anche eguagliare il volume della testa di un adulto (5, 26).

La sua rilevanza clinica risiede nell'esigenza di una distinzione da un processo espansivo maligno e nella predisposizione alla frattura, con grave emoperitoneo, soprattutto nel periodo gestazionale, per l'incremento volumetrico sollecitato dal particolare assetto ormonale.

Non esiste alcun reperto patognomonico dell'adenoma alle investigazioni radiologiche; i tumori di grosse dimensioni, responsabili di una sorta di mosaicismo ecografico, comprendono disparate combinazioni morfologiche ed ecostrutturali, pur risultando prevalentemente iperecogeni più o meno omogeneamente. Alla TC l'adenoma appare quale area ipo- o isodensa, la cui densità aumenta in risposta all'iniezione di mezzo di contrasto o rimane invariata, nell'eventualità di necrosi centrale; la scintigrafia invece

rende un'immagine per difetto, ovvero la neoplasia corrisponde ad una lacuna o area di mancata captazione del segnale. L'angiografia infine rivela un nodulo persistentemente ipervascolarizzato, dai contorni ben demarcati (17, 29).

La scelta chirurgica diventa obbligata quando oltre alle complicanze emorragiche, in urgenza - se ne imponga l'exeresi profilattica per noduli di grosso calibro. Indicazioni assolute all'escissione sono rappresentate da:

- adenomi che non regrediscono;
- lesioni sintomatiche;
- sospetto di malignità.

Contrariamente all'adenoma di derivazione epatocitaria, quello biliare appare di colorito pallido, mai di tonalità colagoga, consistenza aumentata ed aspetto rilevato dalla glissoniana, generalmente di dimensioni contenute, inferiori al centimetro. Anch'esso è da taluni considerato alla stregua di formazione amartomatosa (1, 2, 6), derivando dall'abnorme sviluppo di dotti biliari rivestiti da elementi epiteliali (in condizioni fisiologiche il canalicolo biliare non possiede una parete propria, ma è una cavitazione risultante dall'affrontamento di epatociti giustapposti), frammiti ad una componente connettivale più o meno abbondante.

All'ultrasonografia gli amartomi biliari sono difficilmente evidenziabili, determinando comunque un reperto proteiforme, conseguente alla alternanza di interfacce iperecogene, corrispondenti ai tralci connettivali, e di lacune ipoecogene, equivalenti alle dilatazioni degli stessi dotti. Si ricorda come l'amartoma determini la comparsa incostante di calcificazioni intraparenchimali, ben visibili alla radiografia diretta dell'addome, ed all'ecografia del peculiare reperto di zone anecogene con rinforzo posteriore ed echi intralesionali provocati da inclusi embrionari nelle varianti cistiche, un nodulo unico o multiplo, iperecogeno, irregolarmente delimitato nelle forme solide; l'angiografia mostra invece una massa avascolare, responsabile della dislocazione della rete vascolare, priva tuttavia di circoli anarchici o fistole arterovenose.

Anch'esso compreso nella categoria degli pseudotumori, il nodulo steatosico, derivante dall'accumulo focale di depositi lipidici - che possono rientrare in un quadro più difettoso di degenerazione grassa della ghiandola in corso di diabete, ipertrigliceridemia, obesità, etilismo, o di terapie a base di steroidi o di chemioterapici, o a seguito di interventi di by-pass digiuno-ileale - spicca quale area ipoecogena nel contesto di un parenchima iperecogeno, frequentemente subglissoniano o paracolecistico o anteriormente all'asse portale. La differenziazione da focolai di origine maligna risulta comunque difficile, richiedendo l'integrazione diagnostica con la biopsia eco- o TC-guidata (7)

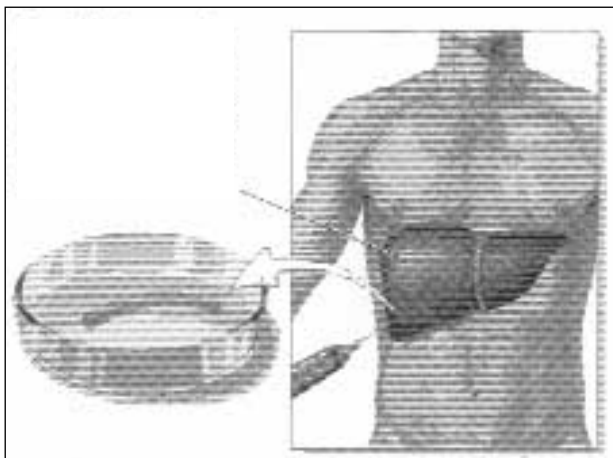


Fig. 1 - La biopsia epatica percutanea consiste nel prelievo di un frustolo parenchimale mediante un ago da biopsia o tru-cut e che, nel caso di lesioni focali, si avvale generalmente di guida ecografica.

(Fig. 1).

Desmoplasia con flogosi accompagna invece lo pseudotumore infiammatorio, altra affezione di eccezionale riscontro, la cui identificazione può essere agevolata dalla sincronicità di analoghe alterazioni polidistrettuali.

L'involuzione sclerotica di un angioma può esitare nella formazione del nodulo solitario necrotico, che ricalca alcuni aspetti ultrastrutturali del focolaio metastatico, ovvero assenza di flusso vascolare, in corrispondenza di una tumefazione ad ecostruttura mista, tale da rendere indispensabile il conforto bioptico per la diagnosi differenziale (30, 31).

Si discosta dall'aspecificità strumentale esibita dalle su elencate lesioni, l'emangioma, il più frequente tumore benigno del fegato (4-7% delle casistiche autoptiche), che, solo quando di ragguardevole taglia o in posizione strategica, assurge all'evidenza clinica, tramite un'elevazione degli indici sierologici di flogosi o la comparsa di dolore gravativo. Ne viene riconosciuta un'etiopatogenesi amartomatosa, per la quale un isolato distretto vascolare, persi i rapporti con la matrice circostante, prolifera autonomamente. Tranne lo sviluppo abnorme di forme cavernose giganti, generalmente l'estensione equivale al volume di una mandorla, di colorito rosso-vinoso o bluastro e di consistenza spugnosa. Frequentemente di tipo cavernoso, all'esame radiologico diretto dell'addome viene segnalato da fleboliti o da calcificazioni trabecolari settali, associati ovviamente a deformazione del profilo ghiandolare, a causa delle usuali cospicue dimensioni; il reperto ecografico rivela una struttura mista, riconducibile alla commistione di lacune liquide con il contingente solido, mentre la TC evidenzia, dopo iniezione di mezzo di contrasto, la comparsa di un anello periferico iperdenso, che prima del suo dissolvimento opacizza la lesione in direzione centripeta. La scintigrafia con emazie marcate con Tc⁹⁹ dimostra ipercaptazione del segnale, in corrispondenza del

nodulo, mentre l'angiografia disegna il globo vascolare con ramificazioni di trama regolare, talvolta alterate a dilatazioni sacciformi o a grappolo, con evanescenza tardiva del tracciante (2, 5).

Tipicamente iperecogeno e nettamente demarcato, accompagnato da un suggestivo "mirror effect" o immagine speculare, quando ad estrinsecazione para-diaframmatica comporta problemi interpretativi in un contesto oncologico associato, in cui può essere confuso con piccole ripetizioni metastatiche o con epatocarcinomi ricchi di aggregati lipidici, o in portatori di steatosi, la cui ecostruttura brillante ne maschera l'iperecogenicità primitiva. La decifrazione di aspetti ecografici assolutamente atipici ("complex mass"), propri dei tumori di ragguardevole calibro, può risultare laboriosa, se non supportata da un approfondimento con TC o RMN o con scintigrafia con emazie marcate.

Da questa breve disamina si desume come alle varie metodiche di immagine non invasive venga riconosciuto un contributo essenzialmente topografico, ovvero sia il merito di definire sede e rapporti della neoformazione nel contesto del parenchima, non arrogandosi il valore di una diagnosi, che non sia puramente presuntiva (32, 33). Da non sottovalutare anzi il prezioso contributo apportato dalla laparoscopia che, oltre a fornire un dettaglio morfologico diretto, consente il prelievo bioptico incisionale, come intuitivo, di estrema utilità ai fini di una caratterizzazione istologica dirimente. Interessando generalmente quote di parenchima poco estese, le lesioni nodulari oggetto della presente trattazione possono essere indirizzate all'escissione in laparoscopia, con la quale - si ricorda - si può efficacemente eseguire un'asportazione comprendente fino a due segmenti epatici, trovando all'opposto importanti limitazioni per resezioni più allargate (34,35) o per neoplasie non aggredibili o sfavorevolmente esposte (segmenti VII, VIII, I e parte del IV secondo Couinaud).

Il recupero funzionale degli ammalati sottoposti ad un simile tipo di exeresi appare certamente meno severo rispetto alla convalescenza del malato neoplastico, poiché la capacità compensatoria interviene su di un parenchima sano. Si ricorda come il fegato detenga la preziosa prerogativa di regolare la propria crescita e di rigenerarsi, anche fino al 50% del proprio volume (36). Sebbene sia più corretto parlare di iperplasia compensatoria, causata da un insulto chimico o virale acuto o da una sottrazione parenchimale funzionale o anatomica, quale quella secondaria ad una resezione chirurgica, la ghiandola possiede infatti un particolare tipo di cellule staminali, denominate "cellule ovali" (37). A differenza del tessuto emopoietico, nel processo di rigenerazione non sono coinvolti elementi germinali veri e propri ma gli stessi epatociti risultano essere provvisti di significative capacità di replicazione, nonostante siano a tutti gli effetti cellule

altamente differenziate e di lunga vita, quasi al pari dei neuroni. I precursori intraparenchimali degli epatociti o cellule ovali sono così reclutati nel processo di rigenerazione, allorché l'insita potenzialità replicativa degli epatociti sia in qualche modo compromessa, attraverso un complesso ed efficiente meccanismo a sua volta corredato dalla florida neoangiogenesi ematica e biliare.

Conclusioni

In conclusione, la chirurgia riveste un duplice ruolo, sia con proposito diagnostico di ultima e conclusiva istanza, in caso di fallimento o insufficiente credibilità dell'iter investigativo non invasivo, sia con scopo terapeutico per le forme sintomatiche o per la risoluzione delle complicanze.

Il connotato esclusivo di queste ultime, nell'ambito dei tumori epatici benigni, è purtroppo la gravità "quoad vitam et valetudinem", nonostante la benignità biologica delle affezioni, quali emorragia da rottura, emobilia, ascessualizzazione con potenziale sepsi, dislocazione o compressione dell'albero biliare o della cava inferiore o infine delle vene sovraepatiche, con ipertensione portale post-epatica, per finire con addome acuto da torsione di una massa tumorale pedunculata, evenienze per le quali l'unico rimedio valido si compendia nella rimozione del parenchima coinvolto (dalle enucleoresezioni alle subsegmentectomie, molto raramente fino all'emiepatectomia) (38-40).

Bibliografia

1. Wanless IR. Benign liver tumors. *Clin Liver Dis* 2002; 6(2): 513-26.
2. Morteale KJ, Ros PR. Benign liver neoplasms. *Clin Liver Dis* 2002; 6(1): 119-45.
3. Quinn AM, Guzman-Hartman G. Pseudolipoma of Glisson capsule. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127(4): 503-4.
4. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(4): 345-9.
5. Di Carlo I, Urrico GS, Ursino V, Russello D, Puleo S, Latteri F. Simultaneous occurrence of adenoma, focal nodular hyperplasia and hemangioma of the liver: are they derived from a common origin? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(2): 227-30.
6. Sadowski DC, Lee SS, Wanless IR, Kelly JK, Heatcote EJ. Progressive type of focal nodular hyperplasia characterized by multiple tumors and recurrence. *Hepatol* 1995; 21: 970-5.
7. Wang SS, Chiang JH, Tsai YT. Focal fatty infiltration as a cause of pseudotumors; ultrasonographic patterns and clinical differentiation. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 401-3.
8. Ohmoto K, Honda T, Hirokawa M, Mitsui Y, Iguchi Y, Kuboki M, Yamamoto S. Spontaneous regression of focal nodular hyperplasia of the liver. *J Gastroenterol* 2002; 37(10): 849-53.
9. Faust D, Fellbaum C, Zeuzem S, Dietrich CF. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: a rare differential diagnosis of cholestasis with response to ursodeoxycholic acid. *Z Gastroenterol* 2003; 41(3): 255-8.
10. Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Nectoux J, Degott C, Belghiti J, Vidaud M, Bedossa P. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003; 124(3): 651-9.
11. Klein R, Goller S, Bianchi L. Nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver - A manifestation of "organ specific antiphospholipid syndrome"? *Immunobiology* 2003; 207(1): 51-7.
12. Scalori A, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Colombo M. Risk factor for focal nodular hyperplasia of the liver: an Italian case-control study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(9): 2371-3.
13. Ko Kr, Lee DH, Parks JS, Yi BH, Lim JW, Kim YW. Focal nodular hyperplasia with retraction of liver capsule: a case report. *Korean J Radiol* 2003; 4(1): 66-9.
14. Hsu CY, Chu CH, Lin SC, Yang FS, Yang TL, Chang KM. Concomitant hepatocellular adenoma and adenomatous hyperplasia in a patient without cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9(3): 627-30.
15. Quaglia A, Tibbals J, Grasso A, Prasad N, Nozza P, Davies SE, Burroughs AK, Watkinson A, Dhillon AP. Focal nodular hyperplasia-like areas in cirrhosis. *Histopathol* 2003; 42(1): 14-21.
16. Uggowitzer M, Kugler C, Machan L. Power Doppler imaging

- and evaluation of the resistive index in focal nodular hyperplasia of the liver. *Abdom Imaging* 1997; 22: 268-73.
17. Mahfouz AG, Hamm B, Taupitz M, Wolf KW. Hypervascular liver lesions; differentiation of focal nodular hyperplasia. *Radiol* 1993; 186(1): 133-8.
 18. Digito F, Bernardi S, Sindero D, Minucci A, Siliotto G, Avellini C, Zuccolo M, Cristin A, Gentile A, Collini G. Su di un raro caso di rottura spontanea di iperplasia nodulare focale epatica. *Chir* 1997; 10(4): 337-40.
 19. Beker YT, Raiford DS, Webb L, Wright JK, Chapman WC, Pinson CW: Rupture and hemorrhage of hepatic focal nodular hyperplasia. *Am Surg* 1995; 61(3): 210-4.
 20. Mangiante G, Nicoli N, Marchiori L, Procacci V, Giorgetti Colombari R. The therapeutic strategy in benign liver tumors: a 20 year experience. *Chir Ital* 1994; 46(1): 50-60.
 21. Ba Ssalamah A, Schima W, Schmook MT, Linnau KF, Schibany N, Helbich T, Reimer P, Laengle F, Wrba F, Kurtaran A, Ryan M, Mann FA. Atypical focal hyperplasia of the liver; imaging features of non specific and liver specific MR contrast agents. *Am J Roentgenol* 2002; 179(6): 1447-56.
 22. King Lj, Burkill GJ, Scurr ED, Vlavianos P, Murray-Lyons I, Healy JC. MnDPDP enhanced magnetic resonance imaging of focal liver lesions. *Clin Radiol* 2002; 57(12): 1047-57.
 23. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. *J Clin Gastroenterol* 2003; 34(4): 463-71.
 24. Hussain SM, Zondervan PE, Jzermans JN, Schalm SW, De Man Ra Krestin GP. Benign versus malignant hepatic nodules; MR imaging findings with pathological correlation. *Radiographics* 2002; 22(5): 1023-36.
 25. Golli M, Mathieu D, Aglande M. Focal nodular hyperplasia of the liver: value of color Doppler US in association with MR imaging. *Radiol* 1993; 187: 117-23.
 26. Koito K, Namieno T, Morita K. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and adenomatous hyperplasia with power Doppler sonography. *AJR* 1996; 170: 157-61.
 27. Korobkin M, Stephens DH, Lee JKT. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma: CT and sonographic findings. *AJR* 1998; 153: 507-11.
 28. Wang Ly, Wang JK, Lin Zi. Hepatic focal nodular hyperplasia; findings on color Doppler ultrasound. *Abdom Imaging* 1997; 22(2): 178-81.
 29. Yang CC, Chen Ch, Yeh YH. Enhanced color flows in hepatic tumors. *Hepatogastroenterol* 2002; 49(48): 1506-9.
 30. Pain JA, Karani JB, Howard ER. Preoperative radiological and clinical assessment of hepatic tumor - is biopsy necessary? *Clin Radiol* 1992; 93: 674-9.
 31. Wee A, Nilsson B. Highly well differentiated hepatocellular carcinoma and benign hepatocellular lesions. Can they be distinguished on fine needle aspiration biopsy? *Acta Cytol* 2003; 47(1): 16-23.
 32. Peluchon P, Laurent C, Saric J. Benign hepatic tumors: diagnostic management and therapeutic outcome. *J Chir* 2001; 138(5): 262-9.
 33. Ishikawa M, Yogita S, Miyake H, Fukuda Y, Harada M, Wada D, Tashiro S. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and borderline lesions and therapeutic strategy. *Hepatogastroenterol* 2002; 49(48): 1591-6.
 34. Kalil AN, Mastalir ET. Laparoscopic hepatectomy for benign liver tumors. *Hepatogastroenterol* 2002; 49(45): 803-5.
 35. Farges O, Jagot P, Kirstetter P, Marty J, Belghiti J. Prospective differential diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol* 2002; Suppl. 236: 81-6.
 36. Kammula US, Buell JF, Labow DM, Rosen S, Millis JM, Posner MC. Surgical management of benign tumors of the liver. *Int J Gastrointest Cancer* 2001; 30(3): 141-6.
 37. Russo A. La chirurgia videoassistita in Oncologia: dalle applicazioni diagnostiche alle potenziali finalità terapeutiche (Video-assisted surgery in Oncology: from diagnostic applications to the therapeutic possibilities). *Min Chir* 2002; 57(5): 607-23.