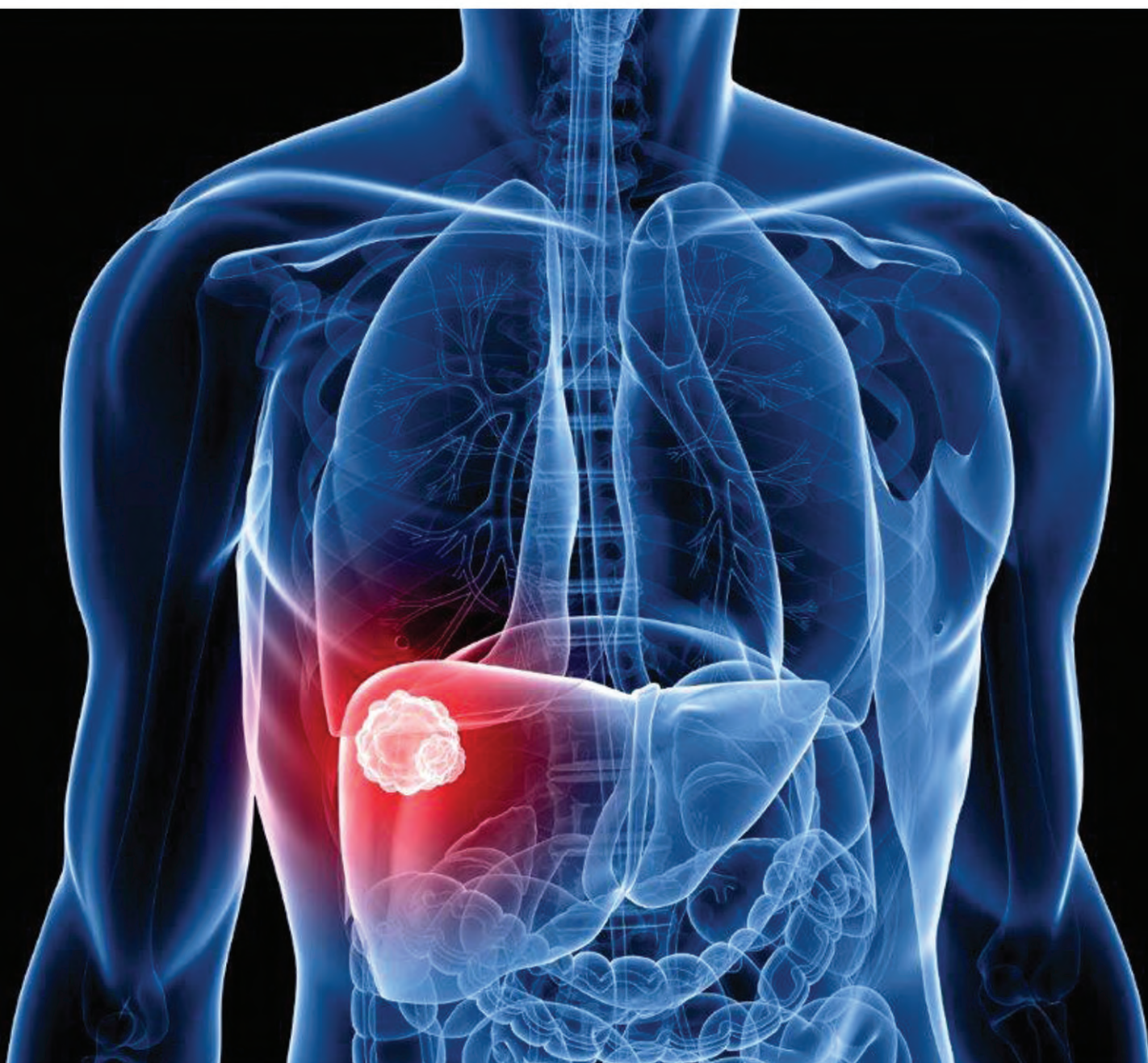


FASCICOLO INFORMATIVO DI EPAC ONLUS

CONOSCERE IL TUMORE AL FEGATO



FASCICOLO INFORMATIVO DI EPAC ONLUS

CONOSCERE IL TUMORE AL FEGATO



Hanno collaborato:

I. Gardini, M. Conforti, M. Bartoli, F. Silvia

Associazione EpaC onlus

Revisione scientifica a cura di:

Prof. Vincenzo Mazzaferro

Direttore S.C. Chirurgia generale indirizzo oncologico 1

IRCCS, Università di Milano

Progetto grafico:

Weblicity - www.weblicity.net

Copyright, Diritti e Privacy

Copyright © 2021: EpaC onlus – www.epac.it

Tutti i diritti sono riservati a norma di legge e a norma delle convenzioni internazionali.

Nessuna parte di questo libro può essere riprodotta con sistemi elettronici, meccanici o altro, senza l'autorizzazione scritta dell'Associazione EpaC onlus.

Finito di stampare a aprile 2021

SOMMARIO

Cosa è il tumore del fegato?	● 4
Tumori benigni	● 4
Emangiomi	● 5
Iperplasia nodulare focale (FNH)	● 5
Adenoma epatocellulare	● 5
Altri tumori benigni	● 5
Tumori maligni	● 6
Colangiocarcinoma	● 7
Epatocarcinoma	● 8
Da cosa è causato l'epatocarcinoma e qual è la sua evoluzione?	● 10
Stadiazione dell'HCC e strategie di cura	● 12
Quali persone sono a maggior rischio di HCC e quali esami sono necessari per il monitoraggio di questo tumore?	● 14
Come diagnosticare l'HCC?	● 16
Quali sono le attuali possibilità di trattamento dell'HCC e quando sono percorribili?	● 17
Resezione epatica (asportazione chirurgica del tumore)	● 17
Terapie loco-regionali interventistiche sul tumore	● 18
Termoablazione	● 19
Alcolizzazione	● 20
Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)	● 21
Radioembolizzazione transarteriosa (TARE o SIRT: radioterapia interna selettiva)	● 22
Quando si ricorre a terapie farmacologiche, quali sono quelle disponibili e quando poterle intraprendere?	● 24
Farmaci di prima linea	● 24
Farmaci di seconda linea	● 25
Farmaci di prossimo impiego	● 26
Tabella riassuntiva degli effetti collaterali delle terapie farmacologiche disponibili per HCC con loro frequenza e modalità di trattamento	● 28
Il trapianto di fegato: quando e quali sono i criteri per accedervi?	● 29
Quali caratteristiche devono avere i centri di cura qualificati per il trattamento del tumore del fegato?	● 32
I diritti del malato e l'offerta vaccinale alla popolazione	● 34
Esenzione per patologia	● 34
Invalidità civile	● 34
Emolumenti Economici o altri benefici	● 35
Altre agevolazioni	● 35
Permessi lavorativi e legge 104/92	● 35
Assegno di invalidità e/o di accompagnamento	● 35
Indennizzo danni da trasfusione ed emoderivati	● 36
Vaccinazioni consigliate	● 36
Bibliografia	● 37
L'Associazione EpaC onlus	● 38

Cosa è il tumore del fegato?

Dal latino “tumere” che significa «esser gonfio», con il termine “tumore” si definisce ogni lesione del corpo umano che altera la consistenza e la forma della sede dove esso origina, appunto “gonfiandola”. Più specificamente, i tumori umani sono formati da cellule normali che si trasformano in cellule “atipiche o alterate” che perdono il controllo della loro crescita e delle loro funzioni, formando una massa in continuo accrescimento.



Parlando di **tumori del fegato**, possiamo distinguere forme **benigne** (la cui crescita è limitata al fegato, ovvero che non si diffondono agli altri organi) e **maligne** che hanno la potenzialità di creare metastasi, cioè di diffondersi anche ad altri organi.

Le neoplasie del fegato possono originare direttamente dalle cellule epatiche e per questo essere definite “**neoplasie primitive**” oppure arrivare al fegato come metastasi di tumori maligni originati in altre sedi dell’organismo: in questo caso esse sono definite “**neoplasie secondarie**”.

Tra le forme maligne, il tumore più frequente è l’**epatocarcinoma (HCC)**, seguito dal **colangiocarcinoma** (a sua volta diviso in *intraepatico* e delle *vie biliari extraepatiche*). Forme molto

più rare sono i tumori vascolari (emangiomi, angiosarcomi), quelli dello stroma (fibrosarcomi) e quelli delle cellule di derivazione dal midollo osseo (linfomi).

Tumori benigni

I tumori benigni del fegato vengono classificati in due grandi gruppi:

- **Lesioni rigenerative**

Espressione di una semplice proliferazione di cellule epatiche o di rivestimento che mantengono le caratteristiche strutturali del tessuto da cui originano. Esse sono:

- Emangioma o Angioma
- Iperplasia Nodulare Focale (Focal Nodular Hyperplasia: FNH)
- Tumori pseudo-infiammatori

Dal punto di vista pratico è importante ricordare che le lesioni rigenerative:

- aumentano raramente di volume
- non hanno rischi particolari di complicanze
- non richiedono trattamenti specifici

- **Lesioni tumorali benigne**

Costituiti anch’essi da proliferazione di cellule che però perdono la loro strutturazione tipica e si ammassano in strutture senza più le caratteristiche strutturali del tessuto da cui originano. Le forme principali sono:

- Adenoma (HCA)
- Angiomiolipomi

Le lesioni tumorali benigne:

- possono aumentare di volume
- possono associarsi a complicanze di vario tipo

Le lesioni rigenerative e i tumori benigni del fegato sono relativamente comuni. Nella maggior parte dei casi sono asintomatici e vengono scoperti casualmente, ma in alcuni causano epatomegalia (ingrossamento del fegato) e dolenzia al quadrante addominale superiore di destra. Se affiorano alla superficie del fegato possono essere a rischio di rottura in caso di traumi.

Le caratteristiche fondamentali dei più importanti tumori benigni del fegato sono descritte di seguito:

Emangiomi

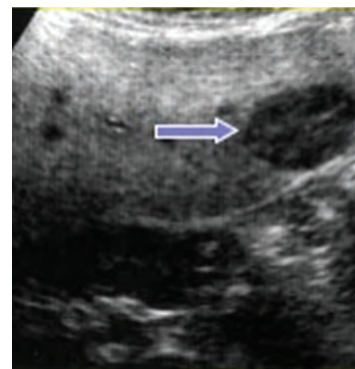


Gli emangiomi sono di solito noduli di piccole dimensioni e asintomatici; si verificano nell'1-5% degli adulti e spesso sono scoperti casualmente durante un esame radiologico come la TAC o la RMN. Sono anche di facile diagnosi mediante ecografia, dove appaiono come masse brillanti (iperecoiche) a margini ben definiti. Nella stragrande maggioranza dei casi non richiedono alcun trattamento. Solo gli angiomi epatici molto grandi possono dare sintomi quali nausea, sazietà precoce e dolore secondario a emorragia o a trombosi. Gli angiomi non controindicano l'uso di contraccettivi.

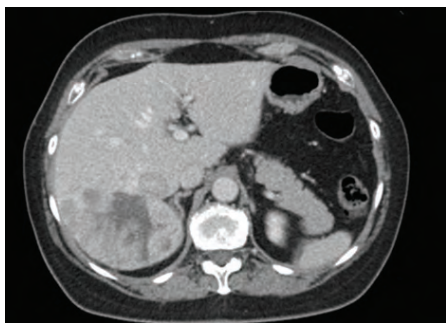
La loro asportazione chirurgica (resezione) può essere considerata se i sintomi sono fastidiosi o se un emangioma aumenta di dimensioni rapidamente. Ciò avviene in meno del 2% dei casi.

Iperplasia nodulare focale (FNH)

L'iperplasia nodulare focale origina in aree del fegato soggette a malformazioni della struttura vascolare e pertanto dal punto di vista istologico possono somigliare a una cirrosi macronodulare. La diagnosi viene fatta di solito con la RMN o con la TAC con mezzo di contrasto dove i noduli di iperplasia hanno un aspetto nodulare tipico che contiene un'area fibrosa cicatriziale centrale. Può essere necessaria la biopsia per conferma. Nelle donne portatrici di FNH non è controindicato l'uso della pillola estroprogestinica. L'iperplasia focale nodulare non si trasforma comunque mai in tumore maligno e quindi non richiede particolari controlli nel tempo. La presenza di sintomi è molto rara ed è praticamente assente il rischio di rottura e/o di emorragia. La rimozione chirurgica è anch'essa rara e dipende dalle dimensioni o da incertezze nella diagnosi differenziale con l'adenoma o alcuni sottotipi rari di epatocarcinoma.



Adenoma epatocellulare



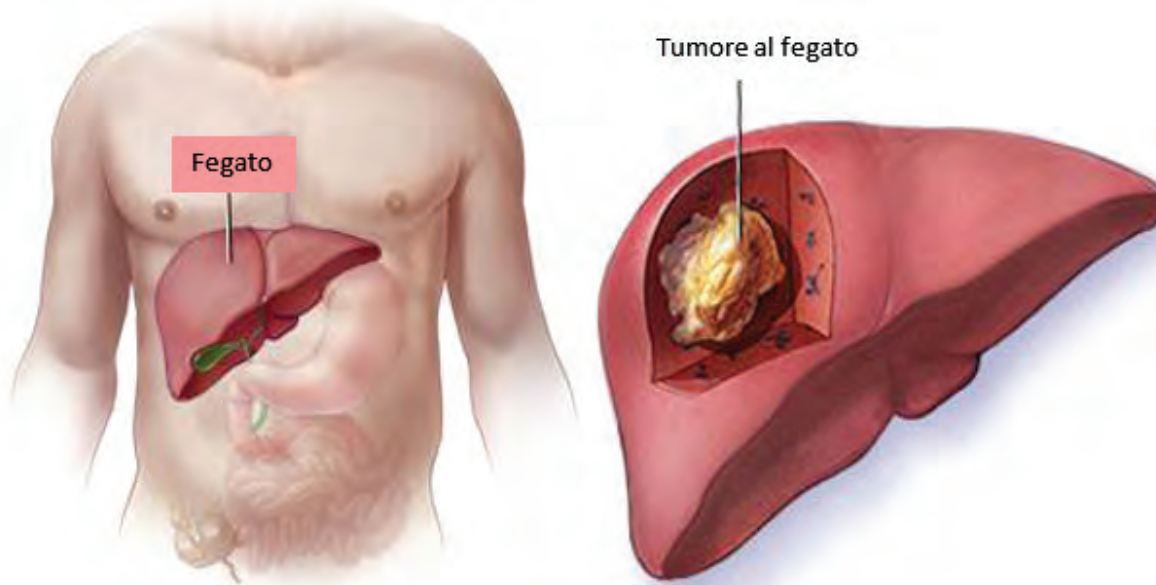
L'adenoma epatocellulare è la neoplasia epatica benigna più importante da riconoscere perché in caso di dimensioni rilevanti o di accrescimento rapido si è dimostrata che possa degenerare in forme di tumore maligno. Il rischio di trasformazione maligno è maggiore in alcune categorie di adenomi con mutazioni della Beta-catenina. L'adenoma epatico è molto più frequente nelle donne in età fertile in cui viene spesso notata una associazione tra gli adenomi, il sovrappeso corporeo e l'assunzione di contraccettivi orali con effetto estrogenico². Deve essere però rilevato che un rapporto diretto di causa-effetto tra pillola anticoncezionale e l'insorgenza di tumori epatici benigni non è mai stato dimostrato e che solo alcune forme di adenoma sembrano essere influenzate dagli ormoni estrogeni. Mentre nelle donne l'indicazione alla rimozione va discussa di caso in caso (e in genere è attuata per adenomi di diametro maggiore di 5 cm), l'insorgenza di adenomi epatici nel sesso maschile è sempre motivo di asportazione chirurgica. La maggior parte degli adenomi è comunque asintomatica; a volte sono causa di dolore al fianco o alla spalla destra e molto raramente possono causare peritoniti localizzate o perdite ematiche in addome (emorragia intraperitoneale) poiché sono lesioni prive di capsula di contenimento e molto vascolarizzate. Quando gli adenomi sono molti e diffusi all'interno del fegato si parla di "adenomatosi". L'adenoma e le adenomatosi richiedono sempre valutazioni e cure specialistiche.

Altri tumori benigni

Nel fegato raramente si riscontrano altre lesioni rigenerative (vedi sopra) come gli angiomiolipomi o i tumori pseudo-infiammatori i quali sono in genere del tutto asintomatici. Essi, se correttamente diagnosticati, non richiedono trattamenti. Gli adenomi benigni dei dotti biliari sono rari e di riscontro incidentale, ma se rilevati vanno invece avviati a trattamenti interventistici in genere delicati. In ragione delle possibili complicanze correlate al loro trattamento, gli adenomi biliari richiedono sempre valutazioni e cure specialistiche specifiche.

Tumori maligni

I tumori maligni epatici primitivi possono originare dalle varie cellule che compongono il tessuto epatico come appunto gli epatociti (le cellule principali del fegato) oppure i colangiociti (cellule delle vie biliari). La forma più comune è il carcinoma epatocellulare o epatocarcinoma (spesso abbreviato con la sigla HCC) che, nel caso specifico, origina dagli epatociti. Più rari sono i colangiocarcinomi o carcinomi delle vie biliari che originano dalle cellule di rivestimento delle vie biliari. Non è infrequente osservare che nei pazienti con colangiocarcinoma è presente una storia pregressa di infiammazione cronica delle vie biliari causata ad es. da cirrosi biliari, colangiti sclerosanti, colangiti croniche etc.



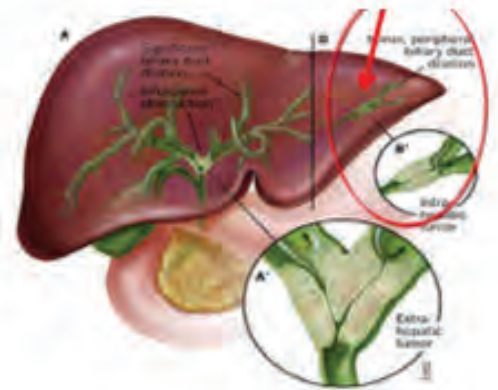
I tumori maligni epatici secondari sono tumori che originano da altre sedi dell'organismo diverse dal fegato. Da tali sedi/organi lontani (es. l'intestino, il pancreas, lo stomaco, la mammella etc.), i tumori secondari "arrivano" al fegato per effetto della metastatizzazione del tumore di origine, ovvero per effetto del passaggio di cellule tumorali del tumore primitivo nel sangue o nella linfa.

Il fegato è, assieme al polmone, la sede dell'organismo umano a più alta diffusione di metastasi da tumori maligni in ragione del suo volume (nell'adulto il fegato pesa poco meno di 1.5 kg), della quantità di sangue che lo percorre ogni minuto e della struttura anatomica che ha quest'organo dal punto di vista della sua funzione di "filtro" nei confronti delle sostanze e delle cellule che il sangue trasporta in tutto l'organismo.



Colangiocarcinoma

È un tumore che nasce dalle cellule delle vie biliari che rivestono i dotti che trasportano la bile prodotta dal fegato. È un tumore sicuramente più raro rispetto all'epatocarcinoma. A differenza di quest'ultimo, può insorgere su un fegato senza alcuna problematica di malattie croniche o di cirrosi ed è una neoplasia purtroppo ad alta malignità. Il disturbo più frequente lamentato dai pazienti affetti da colangiocarcinoma, soprattutto nelle sue fasi più avanzate, è la comparsa dell'ittero, ovvero del colorito giallognolo delle pelle e delle mucose accompagnato da un colore scuro delle urine e chiaro delle feci. L'ittero anche lieve si associa frequentemente con il prurito diffuso, la stanchezza, la perdita di peso e la mancanza di appetito. In un terzo dei pazienti ci può essere un'infezione della bile (colangite) con dolore al fianco e febbre alta. Gli esami del sangue che si alterano maggiormente in questi casi sono gli indici di colestasi (bilirubina, gamma-GT e fosfatasi alcalina). Meno frequente l'aumento delle transaminasi. Il marcatore tumorale che viene maggiormente utilizzato è il Ca 19-9. Gli esami del sangue possono offrire un aiuto, ma è fondamentale ottenere delle immagini delle neoplasia con l'ecografia addominale e soprattutto con la TAC, la RMN e la colangio-RMN.



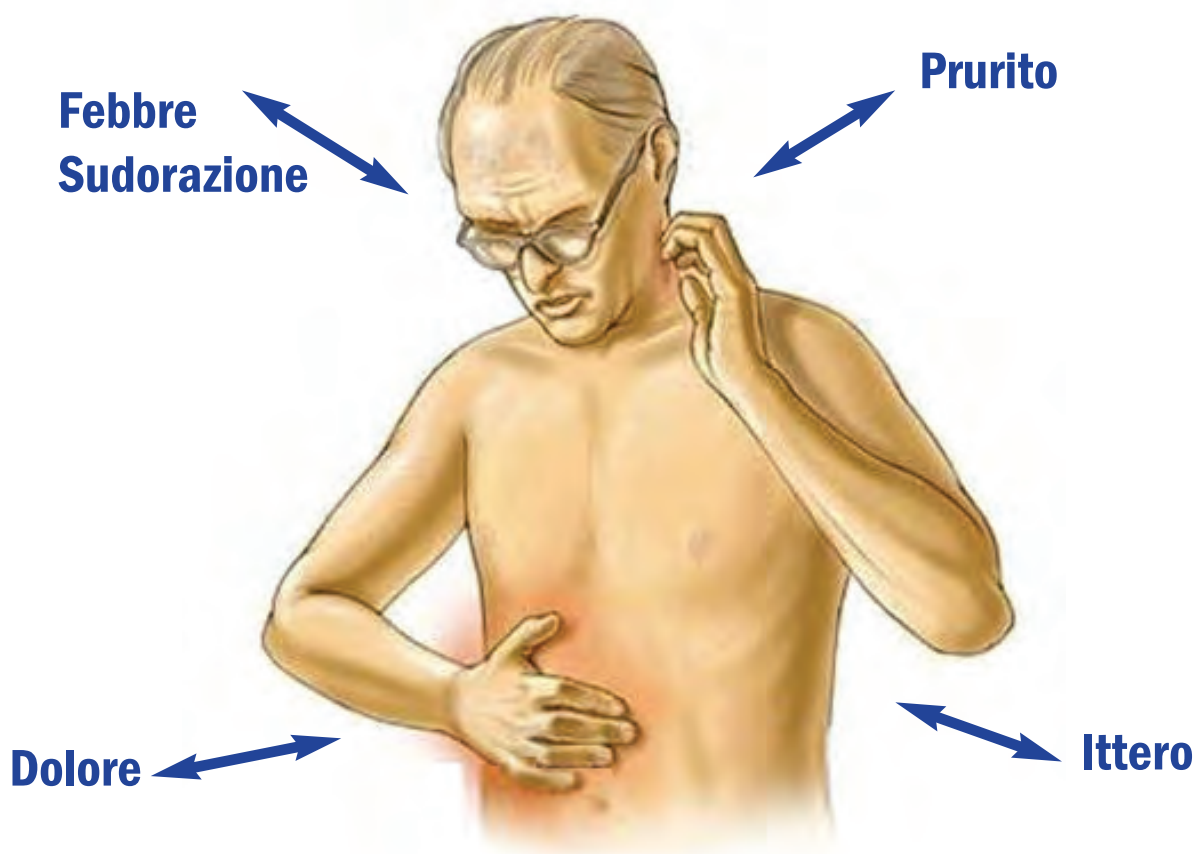
Sedi di insorgenza del colangiocarcinoma e loro frequenza relativa

Colangiocarcinoma della confluenza dei dotti biliari (Tumore di Klatskin)

In base alla sede d'origine, i tumori della via biliare (colangiocarcinomi) si dividono in:

- tumori intraepatici nascono dalla via biliare all'interno del fegato e si presentano con effetto massa, ovvero come noduli di tumore all'interno del fegato;
- tumori extraepatici nascono dalle porzioni della via biliare che decorrono fuori dal fegato e da esso portano la bile sino all'intestino;
- tumori di Klatskin sono una forma particolare di tumori extraepatici che nascono proprio alla confluenza (carrefour) tra i dotti principali della parte sinistra e della parte destra del fegato, in una "Y" che appunto riunisce lo scarico della bile dal fegato in un unico collettore denominato dotto epatico comune.

In base alla sede di origine, i colangiocarcinomi possono essere diagnosticati in tempi diversi, ovvero quando assumono dimensioni diverse in relazione all'ostacolo che creano al deflusso della bile. Ci possono essere infatti colangiocarcinomi molto grandi senza sintomi e altri molto piccoli subito sintomatici a causa del blocco della via biliare, ad esempio, alla confluenza di dotti terminali. Anche la prognosi è influenzata da questa variabilità nella diagnosi: spesso le forme intraepatiche vengono diagnosticate più tardivamente perché accompagnate da disturbi vaghi come stanchezza e malessere generale, mentre ad esempio i tumori di Klatskin, anche se ancora piccoli di dimensioni possono causare disturbi caratteristici come il prurito e l'ittero.



Sintomi associati alle forme di colangiocarcinoma che causano ostruzione dello scarico biliare

I colangiocarcinomi sono tumori maligni ad alto rischio di diffusione ai linfonodi intorno al fegato, seguiti come frequenza di sede dalla diffusione ai polmoni, alle ossa e alle ghiandole surrenali. Purtroppo la chirurgia radicale con la resezione è possibile solo nel 15-20% dei pazienti; il trapianto è effettuato raramente ma l'indicazione al trapianto nei colangiocarcinomi è in evoluzione positiva, riscontrandosi sempre di più indicazioni e prognosi favorevoli in casi selezionati.

Epatocarcinoma

L'**epatocarcinoma** (frequentemente abbreviato con la sigla: HCC) è il **tumore maligno primitivo del fegato più comune** ed insorge, in oltre il 90% dei casi, in pazienti affetti da una malattia cronica di fegato, di origine virale o



non virale. Come tutti i tumori maligni, l'HCC ha la tendenza a crescere ed invadere il tessuto circostante e a diffondersi attraverso il sangue ad altri organi a distanza (formazione di metastasi).

La storia naturale del tumore epatico parte generalmente da un danno cronico del fegato di tipo infiammatorio (ad esempio per una epatite, o per l'assunzione cronica di alcool o per alterazioni metaboliche mai limitate).

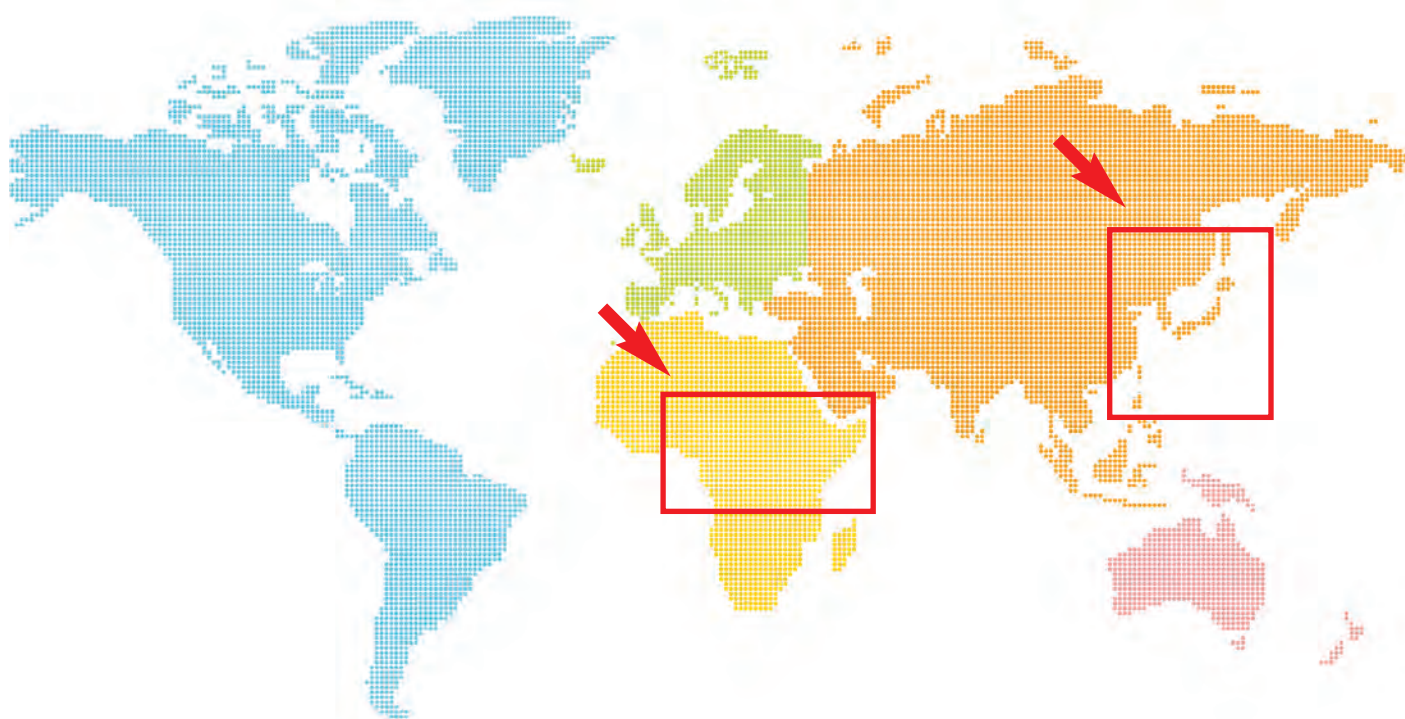
Le epatiti croniche possono poi evolvere fino alla cirrosi, formando dei noduli, inizialmente iperplastici (cioè caratterizzati da una proliferazione e da un aumento delle cellule epatiche senza che esse manifestino particolari alterazioni) che possono progredire in noduli displastici (cioè costituiti da cellule alterate ma non ancora tumorali).

I noduli displastici insorti sulla cirrosi possono, infine, progredire ulteriormente diventando epatocarcinomi, cioè neoplasie maligne in cui le cellule hanno perso ogni controllo sulla loro crescita e funzione.

Proprio in ragione della sua progressiva evolutività, l'HCC può avere diversi gradi di differenziazione (da ben differenziato G 1 a moderatamente differenziato G 2 fino alle forme indifferenziate che generalmente sono quelle più aggressive). L'epatocarcinoma è globalmente il quinto tumore per frequenza nei maschi e l'ottavo nelle donne.

L'incidenza annuale (numero di individui che vengono colpiti dalla malattia) nel mondo è stimata attorno a poco meno di 1.000.000 di casi con ampia variabilità a seconda dell'area geografica. Alcune regioni del sud-est asiatico, alcune isole del Pacifico orientale e dell'Africa sub-Sahariana sono le aree a maggior rischio per lo sviluppo di questo tumore. La variabilità geografica con cui si presenta l'HCC è legata prevalentemente ai fattori di rischio, tra questi i più rilevanti sono rappresentati dalle infezioni da virus B e C molto diffuse in queste aree.

L'Italia rappresenta un'area a rischio intermedio. La fascia di età più colpita è quella tra i 60 e gli 80 anni e il sesso maschile è più colpito rispetto alle donne.



A causa della mancanza di sintomi specifici della fase iniziale di sviluppo del tumore, i pazienti con epatocarcinoma sono inconsapevoli della sua presenza finché il tumore non ha raggiunto uno stadio avanzato. Per questa ragione **è molto importante che i pazienti con patologia cronica del fegato** (epatiti, cirrosi, infiammazione cronica) **siano seguiti sistematicamente con esami periodici (soprattutto l'ecografia e il monitoraggio del marcatore tumorale denominato AFP) al fine di scoprire un eventuale nodulo di tumore nelle sue fasi iniziali di sviluppo**, cioè nelle fasi in cui più efficaci e definitive sono le varie terapie disponibili.

Nelle fasi avanzate e meno curabili si possono manifestare sintomi evidenti come il dolore al fianco destro, la perdita di peso e la stanchezza. L'ittero (il colore giallo di cute e di mucose) è in genere espressione dello scompenso epatico, oltre che della progressione severa del tumore. Il dolore alle ossa può essere correlato alla comparsa di metastasi in tale sede così come la tosse incoercibile e la difficoltà respiratoria si possono presentare in caso di diffusione del tumore ai polmoni.

Da cosa è causato l'epatocarcinoma e qual è la sua evoluzione?

Nella maggior parte dei casi (80-90%) **l'HCC insorge nel contesto della cirrosi epatica**. Tuttavia, è possibile che esso possa insorgere anche in pazienti con epatite cronica, sebbene ciò accada in un numero limitato di casi e più frequentemente in pazienti con infezione da epatite B. Le condizioni che portano più frequentemente alla cirrosi sono le infezioni da virus dell'epatite (HBV e HCV), l'abuso di alcol e sempre più di frequente le epatopatie croniche non-alcooliche sostenute da problemi di metabolismo e di stili di vita non appropriati (pazienti sovrappeso, con scarsa propensione all'esercizio fisico, con alti valori di colesterolo, presenza di diabete, ipertensione, cardiopatia etc.)

Anche chi è guarito dall'HCV mantiene un rischio residuo di sviluppare l'epatocarcinoma (HCC), stimabile fra l'1 e 2% ogni anno.

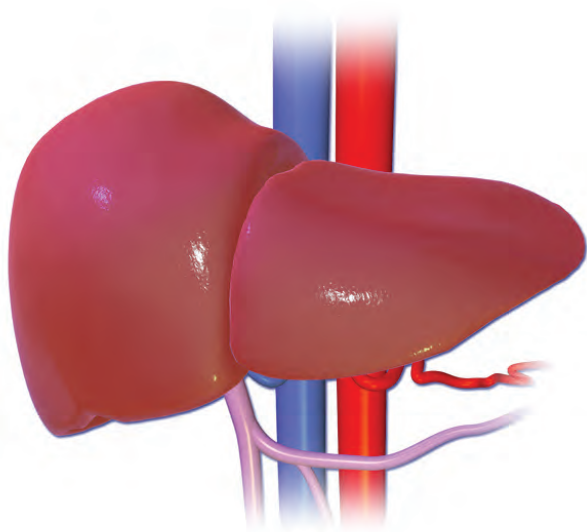
HBV

L'infezione da virus B costituisce il fattore di rischio più importante e questo è ancora più significativo nelle regioni in cui l'infezione da HBV è endemica (ad es. in estremo Oriente). In queste aree spesso l'infezione viene trasmessa con modalità verticale (trasmessa dalla madre al bambino alla nascita) o durante l'età neonatale. L'età di infezione, il sesso maschile e la presenza di danno attivo del fegato associato alla replicazione del virus rappresentano dei fattori di rischio importanti. Nei portatori cronici di HBV l'epatocarcinoma può insorgere anche in assenza di cirrosi. I pazienti con infezione cronica da HBV vanno quindi controllati nel tempo (screening) anche se non cirrotici, per poter individuare quanto più precocemente possibile l'eventuale insorgenza di un tumore.

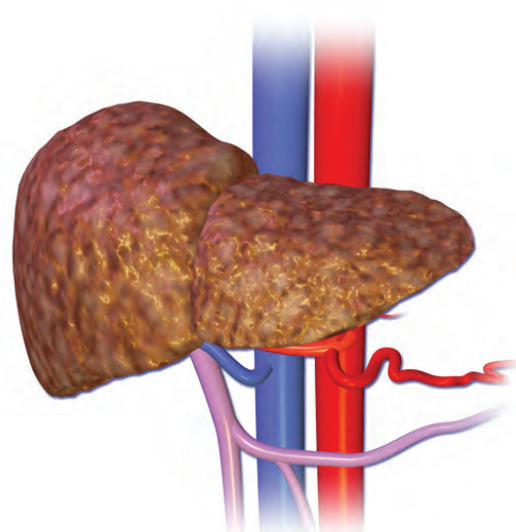
HCV

I pazienti affetti da cirrosi HCV-correlata presentano un rischio 20 volte maggiore di sviluppare HCC rispetto alle persone sane. Fattori precipitanti la condizione di epatite cronica a cirrosi e quindi ad HCC sembrano essere: il sesso maschile, l'età all'infezione, l'assunzione di alcol, la co-infezione da virus B, l'infezione da HIV.

Nella tabella che segue vengono riportati i fattori di rischio per le forme virali elencate per i diversi gradi di importanza (crescente dal numero di "+" o decrescente dal numero di "-" con un "?" in caso di evidenza insufficiente a dare certezze).



Fegato sano



Fegato cirrotico

FATTORI CHE INFLUENZANO LA PROGRESSIONE AD HCC NELL'INFEZIONE DA HBV E CIRROSI HCV

FATTORI CORRELATI AL PAZIENTE

Età della diagnosi	HBV (++++), HCV (++++)
Sesso maschile	HBV (+++), HCV (++)
Presenza di cirrosi	HBV (++++), HCV (++++)
Storia familiare di HCC	HBV (++) , HCV (++)
Razza (afro-americana)	HBV (++) , HCV (++)
Stato sociale	HBV (-), HCV (-)

FATTORI CORRELATI AL VIRUS

Elevata carica virale	HBV (++++), HCV (?)
HBV genotipo	HBV (+++), HCV (+++)
Concomitante coinfezione	HBV (++++), HCV (++++)
Concomitante infezione da HIV	HBV (?), HCV (++)

ALTRI FATTORI

Abuso alcool	HBV (++++), HCV (++++)
Tossici ambientali (aflatossine)	HBV (+++), HCV (+++)
Fumo, diabete, obesità	HBV (?), HCV (?)

Alcool

L'alcool di per sé non è cancerogeno, ma nel caso dell'HCC la correlazione tra tumore e alcool si dimostra per il tramite della cirrosi che invece è direttamente correlata all'abuso di bevande alcoliche. Le carenze nutrizionali e metaboliche conseguenti all'alcolismo sono ulteriori fattori contribuenti allo sviluppo del tumore. Fattori determinanti in grado di aumentare il rischio di sviluppare HCC in una cirrosi ad eziologia alcolica sono inoltre l'età avanzata, il sesso maschile e la co-presenza di infezione da HBV e HCV.

Altri fattori

Un fattore di rischio di cancro epatico meno conosciuto e meno frequente nelle nostre aree è costituito dalle **aflatossine** (tossine assunte con la dieta, presenti nei cereali conservati nei climi caldo-umidi come l'Africa e il Sud-Est Asiatico). Anche le **malattie metaboliche** su base genetica sono fattori di rischio di malattie croniche del fegato, di cirrosi e di degenerazione tumorale epatica. Tra esse si ricordano l'emocromatosi (accumulo di ferro), il morbo di Wilson (accumulo di rame), il deficit di alfa1-antitripsina, la tirosinemia di tipo 1 e le glicogenosi (accumulo anormale di glicogeno). Come si è detto più sopra, l'abuso di alcool e sempre più di frequente le **epatopatie croniche non-alcoliche sostenute da problemi di metabolismo e di stili di vita non appropriati** (pazienti sovrappeso, con scarsa propensione all'esercizio fisico, con alti valori di colesterolo, presenza di diabete, ipertensione, cardiopatia etc.) sono un riconosciuto fattore di rischio di cirrosi epatica e di cancro.

Le **malattie croniche biliari** come colangite biliare primitiva e le colangiti sclerosanti sono raramente associate agli epatocarcinomi, mentre molto più dimostrata è la possibilità, in questo tipo di paziente, di osservare la formazione di tumori ad origine dalle cellule di rivestimento delle vie biliari (colangiocarcinomi; vedi sopra).

L'epatocarcinoma su fegato non cirrotico

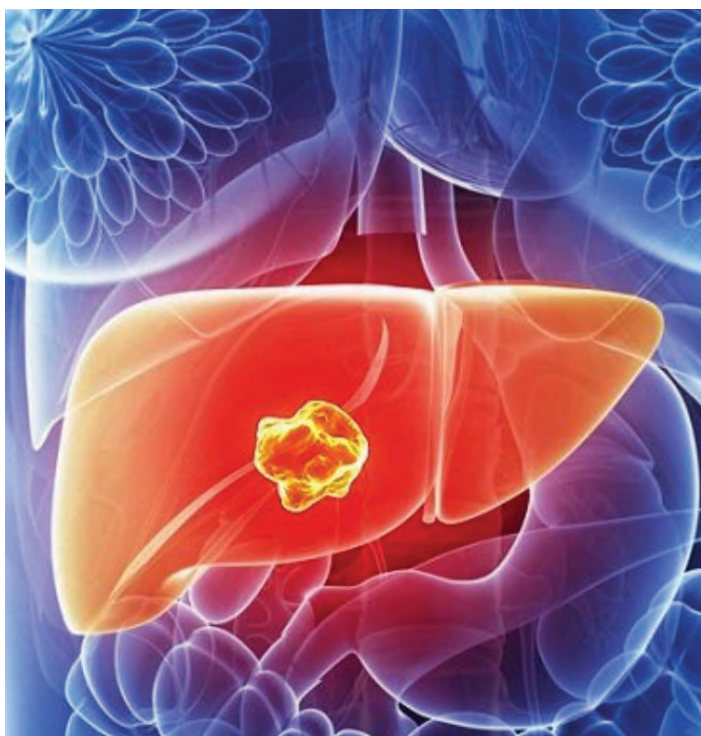
La formazione di un epatocarcinoma in un fegato del tutto normale è rara. In questi casi la neoplasia si presenta spesso in giovani adulti e in genere in età meno avanzata rispetto all'HCC su cirrosi. I fattori di rischio sono gli stessi delle neoplasie insorte su cirrosi come l'infezione da HBV, da HCV o la contaminazione con fattori tossici (es. contaminanti ambientali come cloruro di vinile, sostanze radioattive, aflatossine nelle zone a rischio, abuso di farmaci come ad es. gli anabolizzanti etc.).

Stadiazione dell'HCC e strategie di cura

L'evoluzione del tumore del fegato è in genere progressiva e porta a graduale indebolimento delle funzioni epatiche. La sopravvivenza generale a cinque anni dalla diagnosi per gli stadi avanzati è molto bassa e si aggira attorno al 5 per cento.

È interessante notare che a differenza di altri tumori maligni, la diffusione extra-epatica dell'HCC è abbastanza rara. Tutte le casistiche internazionali rilevano che le metastasi da HCC in altri organi si osservano nella minoranza dei pazienti. Le sedi in cui l'HCC più frequentemente metastatizza sono il polmone, le ossa e le ghiandole surrenali. L'altra sede "relativamente comune" di diffusione metastatica dell'HCC sono i linfonodi che però spesso risultano "ingranditi" ovvero solo sospetti per metastasi nei pazienti con lunga storia di epatiti croniche. In questo gruppo di pazienti l'ingrossamento dei linfonodi all'ilo epatico rilevato a una TAC o a una RMN non equivale quindi con certezza alla presenza di metastasi.

Ancora una volta conviene ricordare che la scoperta del tumore in fase avanzata può essere evitata da controlli periodici stretti nei pazienti con malattie croniche di fegato e cirrosi e ad alto rischio di sviluppare un tumore.



È utile ricordare che la **diagnosi precoce dell'HCC** era piuttosto infrequente fino ad una ventina di anni fa e per questa ragione la prognosi dei pazienti, a quei tempi, era molto peggiore di quanto sia oggi. Attualmente la prospettiva terapeutica dei pazienti con HCC è infatti migliorata grazie al fatto che in almeno il 30-40% dei pazienti l'HCC viene diagnosticato allo stadio iniziale, grazie alle politiche di sorveglianza nelle popolazioni a rischio di cirrosi e quindi di tumore.

Quando il tumore viene scoperto in uno stadio precoce, esistono infatti molteplici possibilità di trattamento che, nella maggior parte dei casi, sono radicali e definitive. Tale condizione favorevole non è invece ottenibile quando la malattia viene diagnosticata in stadi più avanzati di crescita.

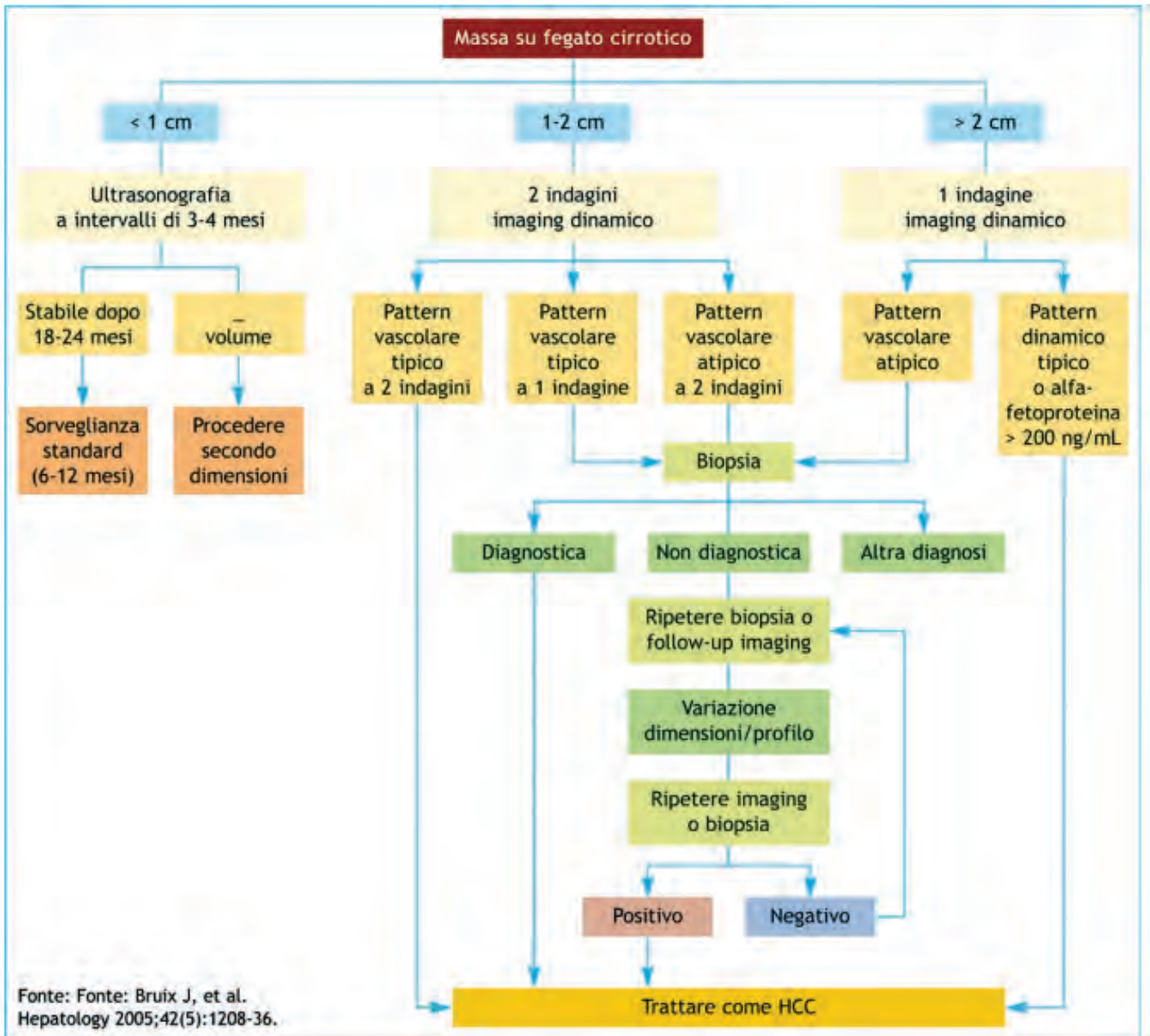
La possibilità di trattamento dipende peraltro non solo dallo stadio del tumore ma anche dal grado di compromissione della cirrosi sottostante, la quale di per sé può condizionare le scelte per la terapia del tumore.

In ogni caso, una volta che viene accertata la presenza di un tumore primitivo del fegato, è necessario procedere alla sua stadiazione cioè alla definizione della sua estensione precisa, del suo grado di malignità, della sua diffusione etc. al fine di programmare al meglio le possibilità di cura.

La maggioranza dei piani terapeutici e degli schemi di classificazione del tumore epatico si basano infatti sulla sua stadiazione, il più usato dei quali è quello denominato BCLC (dalle iniziali del Barcelona Clinic Liver Cancer group che per primo lo ha messo a punto).

Lo **schema BCLC** è raccomandato dalle principali Società che si occupano delle malattie epatiche nel mondo occidentale e considera la stadiazione dell'epatocarcinoma in base a varie condizioni, come la presentazione del tumore (dimensioni, numero di noduli di neoplasia) ma anche le condizioni del paziente (performance status) e le condizioni del fegato cirrotico su cui il tumore origina.

Sulla base quindi di una valutazione composita di fattori tumorali e non-tumorali si arriva a definire lo stadio della neoplasia, sulla base del quale la classificazione BCLC "assegna" la terapia migliore da offrire al paziente. Si tratta ovviamente di uno schema decisionale che deve essere adattato alle condizioni di ogni singolo caso, tenendo peraltro ben presente che le eventuali variazioni rispetto a quanto consigliato devono essere ben valutate e discusse in ambito specialistico multidisciplinare.



Un'altra importante distinzione, in uso soprattutto nei Paesi dell'est del mondo, è quella tra **"HCC resecabili o trapiantabili"** e **"HCC non-resecabili, non-trapiantabili"**.

Non tutti i tumori epatici sono infatti asportabili con una operazione chirurgica e non tutti i pazienti in cui la asportazione del tumore non è possibile possono essere candidati a trapianto di fegato. La distinzione degli HCC in resecabili-trapiantabili e non-resecabili trapiantabili riconosce agli interventi chirurgici e al trapianto il loro ruolo di procedure altamente efficaci e potenzialmente curative di questo tumore, più di ogni altra opzione disponibile a parità di stadio.

Purtroppo solo una minoranza degli HCC è sottoponibile a resezione chirurgica o a trapianto di fegato e quindi per gli HCC non-resecabili e non-trapiantabili bisogna ricorrere a terapie non-chirurgiche basate su trattamenti locali e/o sull'uso di farmaci.

Quali persone sono a maggior rischio di HCC e quali esami sono necessari per il monitoraggio di questo tumore?

Come detto, **le persone a maggior rischio di sviluppare un epatocarcinoma sono i soggetti con una cirrosi epatica**, con rischi leggermente differenti a seconda della patologia che ha determinato la cirrosi stessa.

Tali pazienti devono sottoporsi ad una sorveglianza periodica con ecografia dell'addome ogni 6 mesi¹. Questa tecnica permette di evidenziare la presenza di noduli epatici sospetti, meritevoli di ulteriori approfondimenti diagnostici e si è dimostrata in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza di questi pazienti. La sorveglianza basata sull'impiego dell'ecografia epatica dovrebbe essere **eseguita sempre da un operatore medico esperto di ecografia epatica**.

Stando alle linee guida delle società scientifiche, la sorveglianza per HCC deve essere effettuata in tutti i seguenti pazienti:

- Pazienti con cirrosi in classe A o B di Child-Pugh
- Pazienti con cirrosi in classe C di Child-Pugh in attesa di trapianto di fegato
- Pazienti non-cirrotici con epatopatia cronica (cioè con fibrosi epatica \geq F 3 alla biopsia epatica interpretata con il Metavir o \geq 10 Kpa all'elastografia [fibroscan])



Classificazione Child-Pugh della Cirrosi

FATTORE	UNITÀ	1	2	3
Bilirubina sierica	mol/L mg/dL	<34 <2.0	34-51 2.0-3.0	>51 >3.0
Albumina sierica	g/L g/dL	>35 >3.5	30-35 3.0-3.5	<30 <3.0
Tempo di protrombina	Secondi INR prolungata	0-4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
Ascite	-	Nessuna	Facilmente controllabile	Poco controllabile
Encefalopatia epatica	-	Nessuna	Minimale	Avanzata

Tabella: Il punteggio Child-Pugh è calcolato addizionando i punteggi dei fattori epatici e può variare tra 5 e 15. La classe di Child-Pugh può essere A (un punteggio di 5-6), B (7-9), o C (10 o superiore). Lo scompenso indica cirrosi con punteggio Child-Pugh >7 (classe B). Questo livello è il criterio accettato per l'inserimento in lista per il trapianto epatico.

Il dosaggio ematico dell'**alfa-fetoproteina (AFP)** non è un test efficace per la sorveglianza¹ ma è sempre molto utilizzato per la valutazione nel tempo dei singoli pazienti cirrotici o portatori di tumore in trattamento. **Il valore dell'AFP è cioè un buon "parametro di malattia tumorale" che non va interpretato in modo assoluto ma che ha indubbio valore nella valutazione complessiva di ogni singolo caso.**

Come per ogni tumore, anche **l'HCC trattato con successo rimane a rischio di recidiva.**

In ogni paziente cirrotico in cui l'HCC sia stato curato (per via chirurgica, ablativa o altro) rimane inoltre presente l'ulteriore rischio rappresentato dalla permanenza dello stato cirrotico, che di per sé – come si è detto – è una condizione pre-tumorale. Per questi motivi, il **monitoraggio** clinico-laboratoristico-strumentale nei pazienti con tumore sottoposto a trattamento deve essere più ravvicinato (**ogni due-tre mesi**) anche utilizzando metodiche di secondo livello come TAC o RMN con mezzo di contrasto.

Tra i soggetti a rischio, particolare attenzione deve essere posta nella sorveglianza dei portatori di epatite B nei quali la degenerazione tumorale può avvenire indipendentemente dal grado di cirrosi. In tabella si riportano le principali differenze tra i portatori di infezione cronica da HBV e le altre forme di epatopatia non-HBV.

PORTATORI di EPATITE B	CIRROSI (escluse forme da HBV)
Maschi Asiatici > 40 anni	da HCV
Femmine asiatiche > 50 anni	da alcool
Tutti i pazienti con cirrosi HBV	da Emocromatosi genetica
Familiari di soggetti con HCC	Cirrosi biliare primitiva
Africani > 20 anni	da deficit alfa1-antitripsina
-	da Steatoepatiti non alcoliche
-	su base autoimmune

A differenza che in altri tumori, **nell'HCC la biopsia diretta della lesione tumorale non è spesso necessaria.** Nella maggior parte dei casi la diagnosi di neoplasia è cioè definitiva anche solo sulla definizione degli esami radiologici (TAC e RMN).

Pur tuttavia esistono indicazioni all'**impiego della biopsia** per i casi in cui la diagnostica strumentale non è in grado di dare certezze di diagnosi di tumore. Spesso la biopsia è eseguita nei pazienti in cui è necessario conoscere alcune caratteristiche biologiche del tumore, ad esempio, per l'impiego di farmaci mirati sulle caratteristiche del tumore. La caratterizzazione molecolare del tumore si avvia infatti ad essere il principale strumento per conoscere la aggressività intrinseca del tumore. Per tale valutazione è ancora in uso peraltro la valutazione istologica del "grading" della neoplasia, della sua "differenziazione" che altro non è che il suo grado di "lontananza" delle cellule tumorali rispetto a quelle epatiche normali. Ad esempio, un HCC ben differenziato (G 1) è generalmente meno aggressivo rispetto ad una forma scarsamente differenziata (G 3).

GRADING ISTOPATOLOGICO	
G x	Grading non possibile
G 1	Tumore ben differenziato
G 2	Tumore moderatamente differenziato
G 3	Tumore scarsamente differenziato
G 4	Tumore indifferenziato

Come diagnosticare l'HCC?

Dal punto di vista degli esami di laboratorio esistono, per alcuni tumori, dei **marcatori tumorali dosabili nel sangue**. Essi possono dimostrarsi elevati in caso di tumore rispetto a valori definiti "normali" misurabili in individui sani. Il tipo di marcatore tumorale e la loro sigla identificativa sono diversi a seconda del tipo di tumore e della sua natura (primitiva o metastatica). Ad esempio il marcatore **CEA** (antigene carcino-embrionale) è tipico dei tumori del colon-retto metastatici al fegato, il **CA15-3** per i tumori metastatici della mammella, il **CA19.9** per i colangiocarcinomi (e anche per i tumori del colon metastatici), l'AFP (alfa-fetoproteina) è tipicamente dosata nel caso degli epatocarcinomi. **Una caratteristica da ricordare dei marcatori tumorali è la loro non elevata specificità**, ovvero la probabilità sempre presente di trovare livelli di marcatore elevato anche per condizioni non sicuramente tumorali.

L'alterazione dei valori dei marcatori tumorali va sempre dunque interpretata con cautela da specialisti del settore. I markers tumorali non equivalgono in nessun modo ad un esame istologico e non permettono da soli di porre diagnosi di tumore.

Dal punto di vista strumentale, la diagnosi dell'epatocarcinoma è effettuata nella maggior parte dei casi con tecniche di immagine quali un'**ecografia dell'addome** ed una **TAC (tomografia assiale computerizzata)** o una **RMN (risonanza magnetica nucleare)**. Nei casi dubbi, come si è detto nel paragrafo precedente, si può procedere con la **biopsia** epatica, molto più utilizzata nel campo dei tumori metastatici (o secondari) che per l'HCC, dove (vedi sopra) la biopsia spesso non è necessaria. Le tecniche di immagine usate per la diagnosi dell'HCC e in genere per la diagnosi delle lesioni epatiche di tipo tumorale permettono di: 1) individuare la lesione, 2) valutare le caratteristiche del nodulo, 3) stadare il tumore (cioè valutare le sue dimensioni, il numero dei noduli tumorali la topografia della loro sede all'interno del fegato e la loro eventuale diffusione in altre sedi dell'organismo).

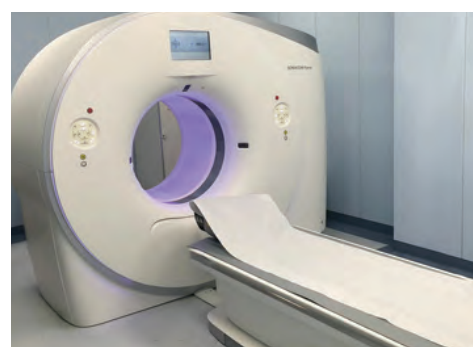
Le principali caratteristiche delle varie tecniche di immagine utilizzate sono le seguenti:



Ecografia: è una tecnica semplice, economica e non invasiva. È anche uno dei primi esami utilizzati per la diagnosi e per la stadiazione del tumore, in particolare per valutare le sue dimensioni, il numero dei noduli tumorali, la densità dei noduli (se cioè più di tipo solido o a contenuto liquido come nel caso delle cisti) e la loro topografia, cioè la loro sede precisa all'interno del fegato.

definire con alta accuratezza il numero di lesioni presenti e la loro relazione con i vasi del fegato. Inoltre viene utilizzata per quantificare la risposta ai diversi trattamenti. La TAC ha decisamente migliorato la capacità di diagnosticare ed identificare gli HCC di medie e grandi dimensioni, ma rimane un esame non perfetto per la precisa identificazione delle lesioni più piccole di 1 cm di diametro.

TAC: assieme alla RMN rappresenta la migliore tecnica oggi disponibile per la diagnosi e per la stadiazione dell'HCC. È in grado di



RMN: è l'esame tecnicamente più avanzato attualmente disponibile. Come e spesso meglio della TAC, permette la diagnosi di lesioni intorno al centimetro di diametro.

È meno diffusa della TAC sul territorio ed è più difficile da maneggiare, ovvero richiede maggiore competenza e specializzazione tecnica nel determinare le migliori impostazioni di acquisizione delle immagini.

Per questi motivi la RMN non è un'indagine sempre accessibile e non sempre viene eseguita come prima scelta.

Quali sono le attuali possibilità di trattamento dell'HCC e quando sono percorribili?

Come si è detto nei paragrafi precedenti, la scelta del trattamento in un paziente con HCC dipende dalla estensione del tumore (dimensioni, numero di noduli, sede del tumore in rapporto con le strutture nobili del fegato come i vasi o le vie biliari), dalle condizioni generali e dall'età del paziente (co-morbidità generali), dallo stadio di compenso della eventuale cirrosi o epatopatia cronica (classe di Child-Pugh o punteggio MELD) oltre che dalla disponibilità di tutte le cure potenzialmente proponibili nel Centro a cui ci si rivolge. Le principali caratteristiche dei trattamenti oggi disponibili per trattare l'HCC sono le seguenti:

Resezione epatica (asportazione chirurgica del tumore)

L'intervento chirurgico è il trattamento di scelta per l'HCC in stadio precoce. Ogni paziente con HCC deve essere in prima istanza valutato per un trattamento chirurgico di resezione (asportazione di parte del fegato in cui è localizzato il nodulo). In genere è possibile in pazienti di tutte le età e può essere effettuato sia con **tecniche tradizionali di chirurgia "aperta"** che con le più moderne **tecniche di chirurgia "laparoscopica"** o robotica. La scelta del tipo di approccio deve essere fatta da chirurghi esperti in grado di poter eseguire entrambe le tecniche adattandole alle condizioni del tumore e del paziente. I pazienti che sono sottoposti a chirurgia di resezione del tumore hanno in genere una buona funzione epatica e un buon compenso della propria epatopatia o cirrosi (stadio A di Child-Pugh). La resezione epatica può essere eseguita anche in prospettiva del trapianto (vedi più avanti) oppure al termine di altre cure non-chirurgiche che abbiano permesso una riduzione del volume tumorale e/o un suo migliore isolamento tecnico.

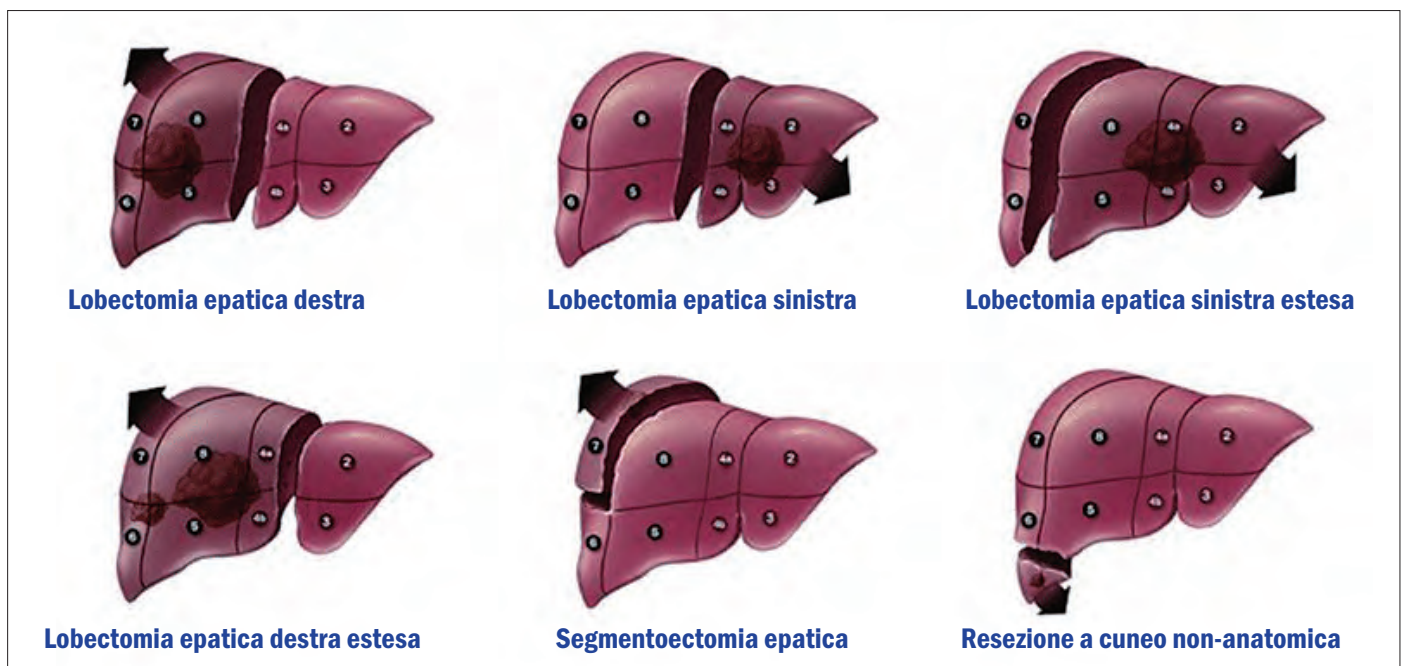


Figura: Rappresentazione schematica delle principali forme di resezione epatica

La rimozione di parte del fegato con un intervento di resezione viene in genere ben tollerata a patto che la quantità di fegato che viene asportata non sia eccessiva, ovvero non superiore al 40% del volume totale del fegato. Il principale rischio della resezione epatica è infatti l'insufficienza epatica del fegato residuo. Il volume epatico sufficiente a mantenere i pazienti con HCC in buona performance viene calcolato con precisione nei Centri di medio-alto livello tecnico, dove ogni aspetto del paziente, del tumore e del fegato su cui si esegue l'intervento, viene soppesato in relazione alle eventuali altre opzioni di cura disponibili.

Lo scompenso cirrotico severo, la presenza di ipertensione portale con varici esofagee e severa piastrinopenia e/o di metastasi, controindicano l'intervento chirurgico di resezione.

Terapie loco-regionali interventistiche sul tumore

Nei casi in cui l'intervento chirurgico di resezione del tumore non è indicato o non è tecnicamente eseguibile, esiste la possibilità di eseguire "trattamenti loco-regionali" ovvero trattamenti non strettamente chirurgici ma diretti comunque alla distruzione del tumore lasciato nella sede dove è originato. Tale sede di localizzazione del tumore epatico può essere distrutta (ablata) con mezzi fisici come il calore o con agenti embolizzanti in grado di bloccare l'accesso di sangue al tessuto tumorale oppure per mezzo di radiazioni ionizzanti veicolate da microsferi coperte di isotopi radio-emittenti.

L'azione del calore che per mezzo di aghi speciali è in grado di "bruciare" il nodulo di HCC è denominata **termoablazione**.

La terapia che riduce l'apporto di sangue al tumore per mezzo di agenti embolizzanti combinati con farmaci chemioterapici è denominata **chemioembolizzazione trans-arteriosa** (spesso abbreviata con la sigla **TACE**).

La terapia che veicola isotopi radioattivi che portano radiazioni ionizzanti al tumore si definisce **radioembolizzazione** (abbreviata in **TARE o SIRT**).

Come per l'intervento chirurgico di resezione, la scelta fra questi trattamenti dipende non soltanto dal numero e dalle dimensioni dei noduli di HCC, ma anche dalla severità della malattia di fegato concomitante e dalle condizioni cliniche generali del paziente.

Anche per i trattamenti loco-regionali esiste un maggior spazio di manovra e una maggiore probabilità di successo quanto più precoce è la diagnosi di un HCC in genere in stadio intermedio, spesso non sottoponibile a intervento chirurgico.

Sulla importanza della diagnosi precoce in pazienti a rischio da sottoporre a ecografia periodica si è detto più sopra e a tali considerazioni si rimanda.

Le terapie loco-regionali possono essere controindicate in caso di tumori molto avanzati. I casi in cui non è possibile usare terapie loco-regionali sono quelli in cui sono presenti le complicanze della cirrosi epatica come l'ascite, l'encefalopatia porto-sistemica o l'ittero. In questo senso, è fondamentale il ruolo delle terapie eziologiche, cioè quelle rivolte contro la causa della malattia di fegato. Ad esempio i farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs) sono in grado di ridurre il rischio di scompenso epatico nei pazienti con cirrosi epatica da HCV e quindi possono permettere un migliore utilizzo delle terapie loco-regionali nei pazienti con HCC associato a una cirrosi da HCV.



Termoablazione

La **termoablazione** può essere eseguita sia dall'esterno (*per via percutanea*) con aghi che passando dalla cute del paziente vengono guidati sino alla sede del tumore nel fegato, sia internamente durante interventi chirurgici in genere condotti per via mini-invasiva (*per via laparoscopica*).

Viene utilizzata **in caso di tumori in fase precoce** o di piccole dimensioni **insorti in pazienti candidati a trapianto** oppure con **condizioni di compenso epatico non ottimali** o in pazienti che hanno delle **co-morbilità** o delle **controindicazioni all'intervento chirurgico** di resezione o non possono essere sottoposti ad anestesia generale.

Oltre che per il trattamento dell'epatocarcinoma, la termoablazione può essere eseguita in casi selezionati di alcuni tipi di metastasi epatiche.

Dal punto di vista tecnico, la termoablazione si basa sull'uso del **calore generato da aghi speciali** in grado di veicolare in alcune loro parti energia elettrica in forma di **radiofrequenze** o di **microonde**.

La massa tumorale deve essere "infilzata" da tali aghi o "uncinata" ad essi e quindi ablata dal calore che sotto controllo di apposite apparecchiature si espande attorno all'ago stesso, creando una sorta di "sfera di calore" in corrispondenza del nodulo di tumore, le cui cellule vengono così distrutte in pochi minuti dalla temperatura che oscilla in genere tra i 60° ai 100° gradi celsius.

L'intervento di termoablazione percutanea dei tumori del fegato viene eseguito in **anestesia locale** con una sedazione variabile ma comunque e sempre in ambiente ospedaliero. Diffidare e non accettare procedure di termoablazione offerte in Strutture non adeguate o ambulatoriamente.



In ragione della sua minore complessità rispetto all'approccio chirurgico tradizionale, la termoablazione percutanea dei tumori del fegato è associata a **minori rischi di complicanze** severe e di mortalità rispetto alla resezione chirurgica. La limitazione più frequente della termoablazione è però rappresentata dalle dimensioni del nodulo tumorale da trattare: maggiori sono le dimensioni del nodulo di HCC e minori sono le chances di riuscire a distruggerlo davvero in modo completo. Nella gran parte degli studi condotti su questo argomento, si è appurato che il rischio di eseguire un **trattamento incompleto** ovvero di lasciare residui di tumore vitale dopo la termoablazione, diventa molto serio **a partire dalle dimensioni del tumore superiori a 3 cm** di diametro.

Per superare questo problema si sono provate varie tecniche, tra cui anche le infissioni multiple di aghi con più trattamenti su uno stesso nodulo ma è un fatto che per noduli di HCC superiori ai 3 cm la termoablazione rimane gravata da alti tassi di recidiva.

La termoablazione in genere non preclude la considerazione successiva per un intervento chirurgico anche se esistono molte differenze tra paziente e paziente.

La termoablazione percutanea dei tumori del fegato è indicata nei casi di HCC che rientrano nei Criteri di Milano (una sola **lesione** di dimensioni inferiori ai 5 cm o lesioni multiple non superiori a 3 e di diametro non superiore a 3 cm), può anche essere praticata in caso di recidive di HCC dopo interventi di resezione o a completamento di altri trattamenti, come ad esempio la chemioembolizzazione. È molto spesso utilizzata nei pazienti candidati a trapianto per HCC, per tenere "sotto controllo" la crescita del/i nodulo/i tumorale/i durante la attesa del trapianto.

In genere non è buona norma trattare con la termoablazione noduli multipli e diffusi o tumori molto grandi e infiltranti. Allo stesso modo, una sicura controindicazione alla termoablazione sono i tumori molto vicini alle strutture biliari o vascolari importanti del fegato (rami portali o sovraepatici).

La termoablazione è un problema in pazienti cirrotici con gravi difetti della coagulazione o grave ipertensione portale, dove il passaggio dell'ago nel fegato può risultare decisamente pericoloso per il pericolo di sanguinamento severo.

Alcolizzazione

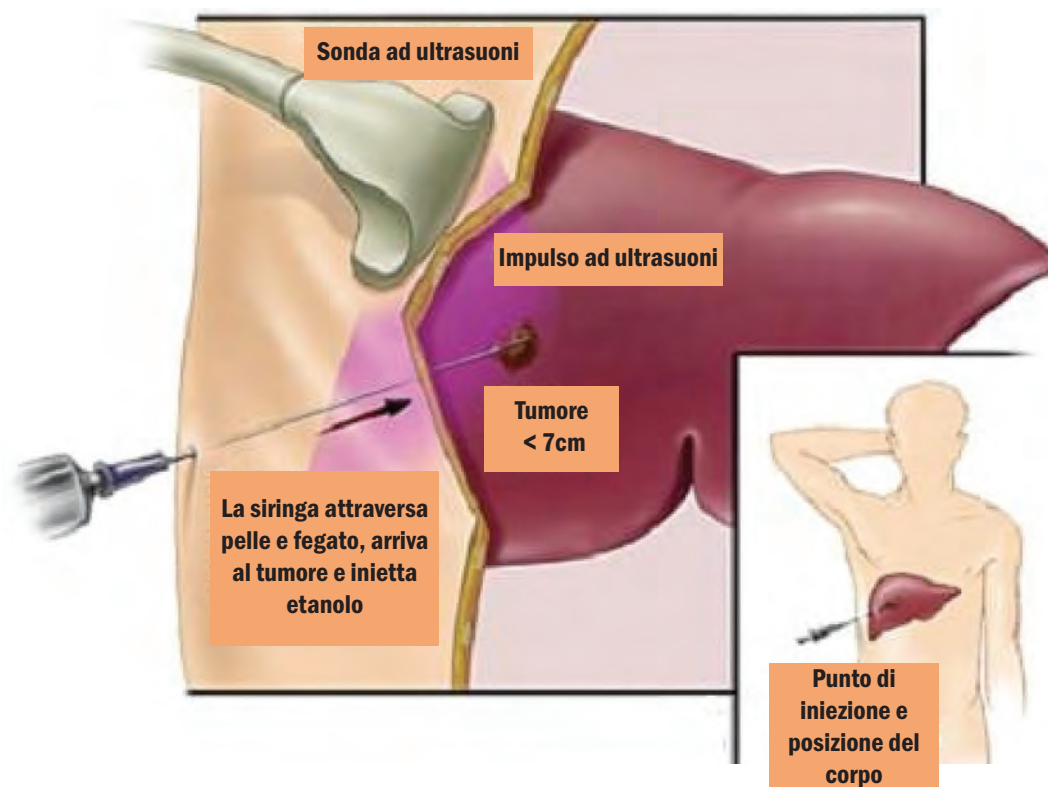
È la terapia percutanea originariamente proposta per distruggere un nodulo tumorale ed è stata banco di prova per le successive evoluzioni degli aghi attualmente usati per la termoablazione.

In questa tecnica viene utilizzato **l'etanolo, che è un tipo di alcool** che diffonde all'interno del nodulo "punto" da un ago sottile che permette l'iniezione diretta nel tumore. La diffusione dell'alcool nel nodulo di HCC è favorita dall'aumentata vascolarizzazione tipica di questo tumore e dalla diversa consistenza del tessuto tumorale, che è più "soffice" rispetto al tessuto cirrotico circostante. Quando comunque l'etanolo arriva a contatto con le cellule tumorali ne provoca una disidratazione molto potente con conseguente distruzione della loro membrana cellulare e con morte (necrosi) conseguente.

L'alcoolizzazione è una terapia loco-regionale in qualche modo **più operatore-dipendente di quanto sia la termoablazione**. Come la termoablazione viene realizzata in **anestesia locale**, con un ago sottile a punta conica chiusa e dotato di fori laterali vicino all'estremità, da dove fuoriesce l'alcool al momento dell'iniezione nel tumore.

A differenza della termoablazione, l'alcoolizzazione viene **ripetuta più volte** e spesso all'interno della stessa seduta, perché deve essere sempre ben controllata la quantità di alcool iniettata e la sua effettiva diffusione, evitando "stravasi" che possono causare complicanze al di fuori del tumore e/o nei vasi sanguigni o biliari vicini alla sede del trattamento. Esistono anche tecniche di infusione di quantità significative di etanolo per condizioni specifiche ma si tratta di procedure praticate in pochi Centri dove è disponibile sia una anestesia generale che la disponibilità di accesso a reparti di Rianimazione, a causa del rischio nettamente aumentato di complicanze. In genere, quanto maggiore è il numero di sedute necessarie per trattare un singolo nodulo di tumore, quanto minore è l'efficacia del trattamento stesso, in relazione sia alle dimensioni del tumore che alla difficoltà che a volte si riscontra nel raggiungere il bersaglio desiderato.

Anche per la alcoolizzazione la dimensione del tumore è infatti direttamente correlata alla efficacia del trattamento: per l'alcoolizzazione la **dimensione "limite" del nodulo tumorale** che permette di prevedere un buon risultato scende a **2 cm** di diametro. In questo contesto preciso dei piccoli noduli di tumore e **in mani esperte, l'alcoolizzazione ha un'elevata efficacia** ed è associata a un tasso di complicanze molto basso. Le indicazioni all'alcoolizzazione sono sostanzialmente le stesse ricordate più sopra per la termoablazione.

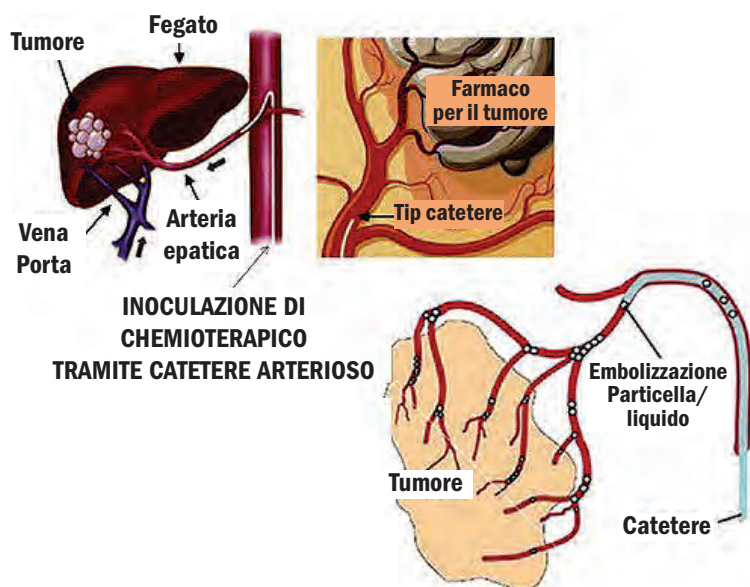


Chemoembolizzazione transarteriosa (TACE)

L'embolizzazione transarteriosa dell'HCC è una procedura endovascolare, eseguita incannulando l'arteria che veicola il sangue al fegato (arteria epatica). Per mezzo di un catetere speciale è cioè possibile iniettare nel tumore agenti embolizzanti, cioè sostanze in grado di bloccare (embolizzare) l'accesso di sangue al tumore e quindi di nutrienti e ossigeno.

La TACE è quindi una procedura non-chirurgica eseguita nelle sale radiologiche sotto controllo fluoroscopico. Nel dettaglio essa consiste nella puntura in anestesia locale di un vaso sanguigno all'inguine da cui poter inserire un catetere molto sottile e flessibile che viene guidato sino all'arteria epatica e ai suoi rami più lontani (**embolizzazione selettiva o ultraselettiva**). Da tale catetere il radiologo interventista controlla l'iniezione degli embolizzanti e l'avvenuto blocco del flusso di sangue nelle zone del tumore. Come tutti i tessuti viventi, le neoplasie hanno bisogno di continuo afflusso di sangue e quindi in presenza di uno stop causato dalla embolizzazione il tessuto tumorale diventa prima ischemico e poi necrotico. Quando alle sostanze embolizzanti si aggiungono farmaci chemioterapici in combinazione, si parla di chemo-embolizzazione. Per mezzo della aggiunta di chemioterapici la **chemioembolizzazione (TACE)** migliora e potenzia l'effetto della **sola embolizzazione (TAE)** e aggiunge all'ischemia del tumore l'effetto di farmaci anti-tumorali che rimangono nella zona del tumore a lungo (per settimane). L'effetto finale è quello del potenziamento dell'efficacia della procedura. Utile ricordare che l'uso dei chemioterapici nella TACE non provoca, se non raramente, gli effetti collaterali tipici della chemioterapia sistemica (es. perdita dei capelli, nausea, etc.) e ciò perché appunto la maggior parte dei farmaci iniettati in sede di procedura rimane nella sede del tumore e in quantità molto bassa passa in circolo.

Tra i **rischi della TACE** si possono ricordare le reazioni allergiche al mezzo di contrasto, all'anestesia locale o alla sostanza sclerosante denominata lipiodol. A volte si può osservare la formazione di un ematoma all'inguine nella sede della puntura arteriosa. L'ematoma inguinale a volte costringe alla immobilità a letto per 24-48 ore. Un altro effetto collaterale della TACE, che si osserva nel 30%-40% dei pazienti, è la "sindrome post-TACE". Essa consiste in stanchezza, febbre, inappetenza, vago dolore addominale e generale malessere per uno-due giorni dopo il trattamento. Anche se molto raramente, la TACE può essere utilizzata in altri tipi di tumori epatici non-HCC. L'embolizzazione e la chemoembolizzazione dei tumori del fegato sono procedure da eseguirsi in ambiente ospedaliero, in genere con **ricoveri brevi**. Sono trattamenti molto diffusi e di facile accesso in molti Centri dotati di radiologia interventistica.



TACE e TAE sono indicate per gli HCC in stadio "intermedio" cioè quando il tumore si presenta con numerosi noduli in varie sedi del fegato, in pazienti ancora in buon compenso da cirrosi, con moderata ipertensione portale. Tali trattamenti possono essere applicati ai pazienti in attesa di trapianto e anche nelle fasi pre-chirurgiche. In numerose occasioni la TACE può essere seguita dalla termoablazione dei residui del tumore o viceversa. In ogni caso **è importantissimo che il piano di cure che comprende questo tipo di trattamenti sia concordato tra i vari specialisti coinvolti e sia tracciabile per le valutazioni** in tema di risposta. È cioè cruciale che su esami TAC o RMN progressivi si valuti **l'evoluzione della neoplasia nel tempo in relazione al trattamento deciso e praticato**. Per tramite di valutazioni seriate di TAC o RMN si può cioè confermare o

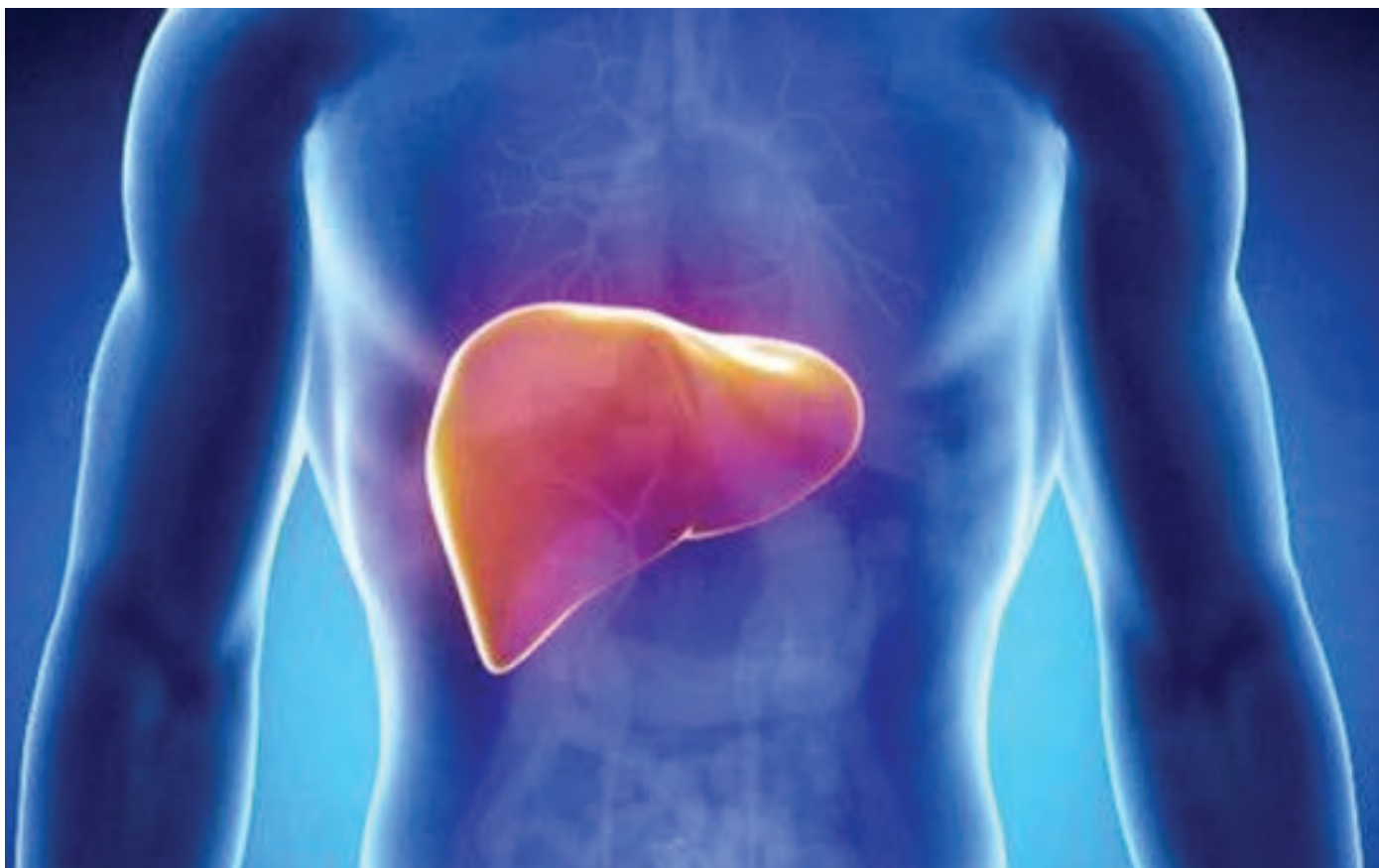
meno che il trattamento di combinazione intrapreso abbia causato la riduzione dell'estensione del tumore o se invece si sia osservata una progressione del quadro, che è la condizione necessaria a decidere di ripetere un nuovo trattamento o di passare a cure di altro tipo. Molti studi hanno confermato che **l'effetto maggiore delle TACE si osserva nell'arco dei primi trattamenti** e che la reiterazione degli stessi molte volte nel tempo può non dare alcun miglioramento rispetto a quanto ottenuto nei primi 2-3 cicli di cura. Alcuni protocolli di studio sono in corso per capire se la TACE ha un effetto migliorativo su alcuni farmaci da somministrare per via sistemica (tirosino-kinasi o immunoterapici). Maggiori informazioni in proposito si renderanno disponibili nei prossimi anni.

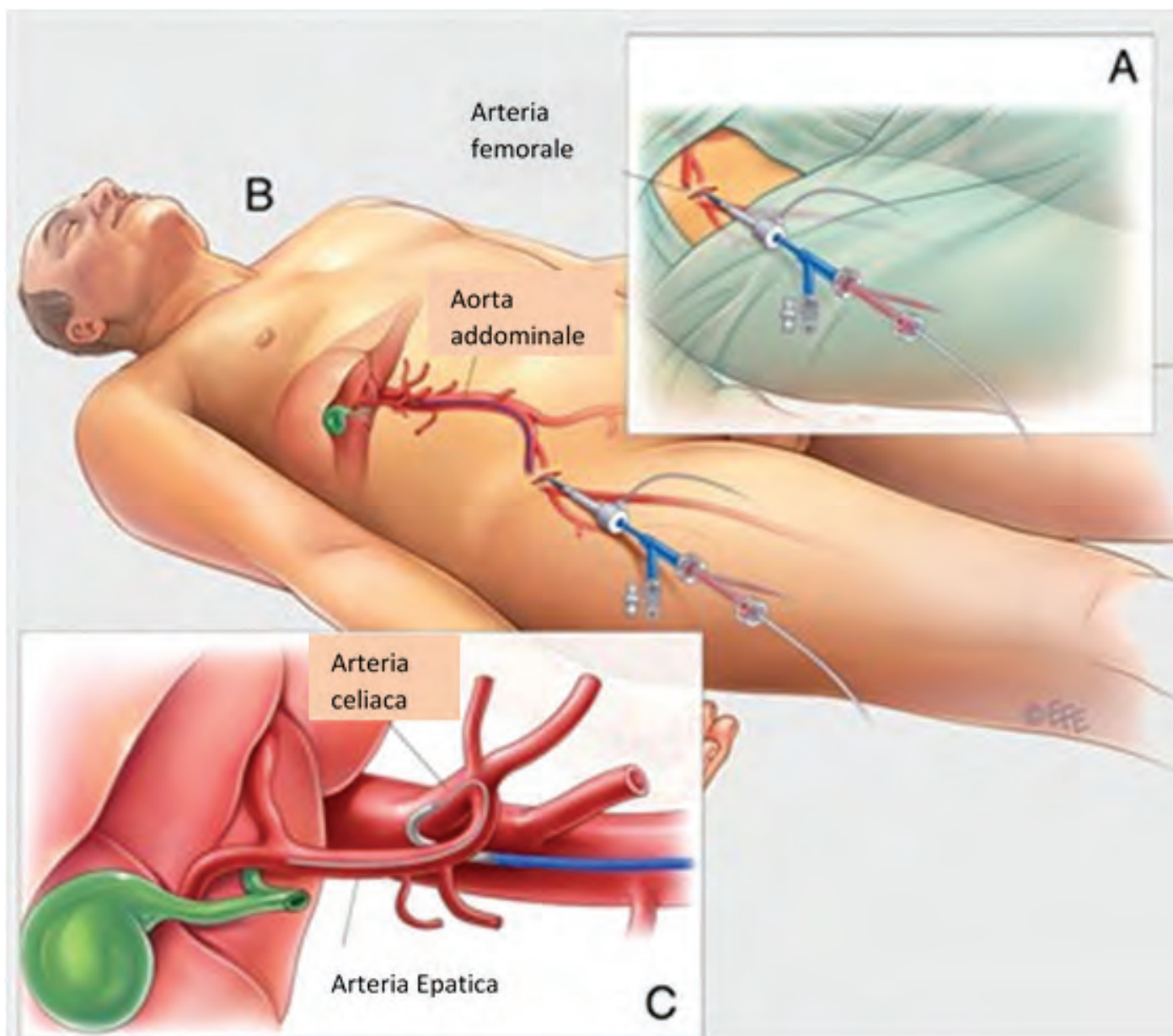
Radioembolizzazione transarteriosa (TARE o SIRT: radioterapia interna selettiva)

Un trattamento simile alla chemioembolizzazione nel metodo, ma molto diversa nei meccanismi di azione sul tumore è chiamata radioembolizzazione transarteriosa (TARE), anche definita come SIRT (selective intra-arterial radiotherapy). Si tratta **anche in questo caso di una procedura** endovascolare eseguita con lo stesso meccanismo della chemioembolizzazione, ovvero pungendo una arteria del corpo umano (in genere l'arteria femorale) e introducendo in essa un microcatetere in grado di risalire attraverso l'aorta ai vasi arteriosi che arrivano al fegato e nutrono il tumore. Dal punto di vista del **meccanismo di azione** la radioembolizzazione si **differenzia** invece molto **dalla chemioembolizzazione**.

L'intero trattamento comprende due procedure separate solitamente da una settimana o due.

- La prima procedura è di fatto una procedura di **simulazione e preparazione** al trattamento vero e proprio che avviene nella seconda seduta. La prima procedura serve cioè a valutare l'anatomia dell'apporto arterioso al fegato ed a ottimizzare le condizioni delle arterie che dovranno veicolare il trattamento vero e proprio evitandone effetti collaterali. La prima procedura serve inoltre a misurare la dose radioterapica che può "uscire" dal fegato e contaminare altri organi, soprattutto i polmoni. Questa misurazione, effettuata con uno scanner in dotazione dei reparti di Medicina Nucleare, permette di escludere dalla radioembolizzazione quei pazienti in cui si evidenzia un passaggio di materiale radioattivo nei polmoni superiore al 20%. In tali casi il secondo trattamento non viene eseguito perché gravato da un rischio troppo alto di danno da radiazioni ai polmoni.
- La seconda procedura è quella della **vera terapia contro il tumore** dove viene iniettata attraverso il microcatetere arterioso la dose terapeutica di **particelle radioattive**. Si tratta di microsferi artificiali in cui sono caricate molecole di un elemento chiamato **Yttrio** (abbreviato in: Y^{90}) rese instabili. Le molecole di Y^{90} nel loro recupero della stabilità naturale "perdono" radiazioni che quindi si irraggia per pochi millimetri attorno ad ogni microsfera iniettata. Il meccanismo di azione è quindi legato alla radioterapia diretta contro le cellule tumorali e non alla ischemia (cioè alla sottrazione di sangue) che invece è alla base del meccanismo di azione della chemioembolizzazione.





A: preparazione della sede di puntura dell'arteria femorale; B) percorso del catetere all'interno dell'organismo (procedura eseguita in anestesia locale); C) posizionamento del microcatetere nell'arteria che veicola il sangue al fegato e al tumore

La radioembolizzazione può essere seguita da malessere o dolori addominali, causati dal numero di particelle iniettate. Si tratta comunque di un sintomo che risponde agli antidolorifici. Anche per questa procedura in Italia è previsto il **ricovero precauzionale di una notte in Ospedale**, anche se in alcuni Centri esteri la radioembolizzazione viene eseguita in day-hospital. Il paziente sottoposto a radioembolizzazione non diventa radioattivo ma solo emetterà bassissimi livelli di radiazione nell'ambiente per circa una settimana. **Tale radiazione non è minimamente pericolosa** per i famigliari e le altre persone con cui il paziente venisse a contatto dopo la dimissione.

La radioembolizzazione è **in genere eseguita una sola volta** anche se in casi particolari può essere ripetuta (in genere non più di una volta).

Come nel caso della chemioembolizzazione, **l'effetto della terapia radiante intra-arteriosa viene valutato a distanza di un mese e mezzo circa sulla base di una nuova TAC o RMN** confrontata con quella pre-trattamento.

Quando si ricorre a terapie farmacologiche, quali sono quelle disponibili e quando poterle intraprendere?

Negli stadi più avanzati dell'epatocarcinoma (HCC), non sottoponibili a terapie curative (resezione epatica o ablazione o trapianto di fegato) e non sottoponibili a terapie loco-regionali (embolizzazione o chemioembolizzazione o radioembolizzazione) la terapia di scelta è quella che impiega farmaci sistemici, cioè in grado di entrare nel sangue e diffondersi in tutto l'organismo.

La definizione di “**stadio avanzato dell'HCC**” si riferisce alla presenza di un coinvolgimento tumorale (trombosi neoplastica) di un grosso vaso del fegato (es. la vena porta), alla disseminazione extra-epatica di malattia (es. con metastasi al polmone o alle ossa) o alla presenza di diffusione tumorale ai linfonodi, seppur in presenza di una buona funzione epatica. La malattia avanzata viene anche definita come epatocarcinoma in stadio **BCLC-C** (vedi più sopra dettagli su questo tipo di classificazione)

Negli stadi iniziali di HCC in cui i trattamenti chirurgici e locoregionali non sono quindi più applicabili, i pazienti vengono trattati con **farmaci a bersaglio molecolare** cioè con terapie a base di farmaci intelligenti, che mirano prevalentemente alla distruzione delle cellule tumorali e che **non sono associati agli effetti collaterali tipici delle chemioterapie tradizionali**, ma che causano spesso una serie di segni e sintomi che è necessario conoscere e saper cogliere sul nascere per evitare deterioramenti della qualità della vita e della funzione del fegato tali da portare alla sospensione definitiva della stessa cura.

La terapia medica farmacologica per l'epatocarcinoma in stadio avanzato è disponibile da poco più di 10 anni. Come per gli altri tipi di terapia descritti nei paragrafi precedenti, la concomitante presenza della cirrosi in poco più del 90% dei casi di HCC ha reso di difficile (e spesso pericolosa) l'applicabilità gli schemi classici di chemioterapia del passato, condizione resa ancora più complessa da una **intrinseca caratteristica dell'epatocarcinoma: la resistenza ai farmaci** (multi-drug resistance), compresi molti chemioterapici (chemoresistenza). L'introduzione nella pratica clinica di categorie nuove di farmaci (es. gli inibitori multichinasi) ha avvicinato per la prima volta l'epatocarcinoma al mondo delle terapie farmacologiche, stimolando la ricerca scientifica ad esplorarne l'utilizzo in monoterapia o in modalità combinata.

I moderni farmaci contro l'HCC possono essere distinti in: **terapie di prima linea** (*sorafenib* o *lenvatinib*), di **seconda linea** (*regorafenib* o *cabozantinib*) e di **terza linea** (*cabozantinib*), in funzione dell'indicazione al loro utilizzo come terapie di primo approccio o da utilizzare laddove le terapie di prima linea non hanno prodotto benefici misurabili.

Farmaci di prima linea

Il primo di questi farmaci ad avere ottenuto l'indicazione per il trattamento dell'HCC in fase avanzata è stato il **sorafenib**, un farmaco appartenente alla famiglia degli inibitori delle multichinasi. La sua efficacia è stata dimostrata in due studi molto noti e pubblicati nel 2008 e nel 2009, rispettivamente, da dove emergeva il duplice meccanismo d'azione: anti-proliferativo ed anti-angiogenetico. In entrambi gli studi il sorafenib (somministrato alla dose di *400 mg due volte al giorno*, se ben tollerati) ha determinato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale e del tempo alla progressione di malattia. In termini assoluti, il prolungamento della sopravvivenza mediana ottenuto col sorafenib è stato pari a 3 mesi circa rispetto ai pazienti trattati con placebo con una riduzione del 31% del rischio di morte. In ragione di questi risultati ottenuti nei pazienti con buona riserva funzionale epatica (stadio di Child A), insieme al basso rischio di scompenso epatico, hanno permesso sia all'agenzia regolatoria europea (EMA) che italiana (AIFA) l'approvazione del farmaco per il trattamento in prima linea dell'HCC in fase avanzata. Per queste indicazioni il farmaco è rimborsato in Italia.

Come tutti i farmaci di questa categoria, il sorafenib è globalmente ben tollerato. Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono: tossicità cutanea (HFSR, hand-foot-skin-reaction), diarrea, stanchezza profonda (astenia); meno frequente, seppur presente, l'ipertensione arteriosa.

La gravità degli eventi avversi è estremamente variabile e dipende dalla sensibilità di ogni individuo nei confronti del farmaco. I pazienti in terapia con sorafenib devono essere istruiti sulla rapida individuazione degli eventi avversi

e sulla loro iniziale autogestione con *riduzione graduale della dose sulla base della tossicità osservata fino ad ottenere una tolleranza soggettiva in grado di consentire di proseguire ininterrottamente con il farmaco*. È da sottolineare che **l'insorgenza di eventi avversi, soprattutto dermatologici, è stata più volte correlata con una miglior efficacia del farmaco e con una conseguente migliore prognosi**.

Ci sono voluti 10 anni di studio e di sperimentazioni per arrivare ad avere una seconda molecola competitiva con sorafenib e quindi altrettanto efficace; nel 2018 è stato pubblicato lo studio che ha mostrato l'efficacia di **lenvatinib**, una piccola molecola inibitrice di chinasi multi target, che somministrata ad una dose peso-dipendente (+/- 60 Kg) di 8 mg o 12 mg, **si è dimostrata non inferiore a sorafenib** in termini di sopravvivenza globale: 13.6 mesi guadagnati da lenvatinib rispetto a 12.3 mesi per il sorafenib. Anche in questo caso lenvatinib si è dimostrato **ben tollerato** con ipertensione, anoressia e perdita di peso, alterazioni della funzione tiroidea come principali effetti collaterali. Presente seppur in percentuale inferiore a sorafenib la diarrea e tossicità cutanea. Lenvatinib è rimborsabile in Italia a partire dal settembre 2019 limitatamente ai pazienti con una buona riserva funzionale epatica (stadio di Child A).

È stato rilevato che la sequenza di trattamenti con farmaci di prima e seconda linea nei pazienti che avevano avuto iniziale risposta a lenvatinib, permette, nell'HCC avanzato, di raggiungere più di 2 anni di prolungamento della sopravvivenza.

Farmaco - I linea	Dosaggio	Modalità di assunzione	Sopravvivenza globale (OS) - Mediana
Sorafenib	400mg - due volte/giorno	ORALE	12,3 mesi
Lenvatinib	8 mg (due capsule da 4 mg) una volta al giorno per pazienti < 60 kg 12 mg (tre capsule da 4 mg) una volta al giorno per pazienti ≥ 60 kg	ORALE	13,6 mesi

Farmaci di seconda linea

I farmaci di seconda linea (cioè da utilizzare in seguito a progressione del tumore nonostante il trattamento con i farmaci di prima linea) al momento disponibili sono 2: regorafenib e cabozantinib.

Il **regorafenib** ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da HCC in progressione sotto sorafenib, con un guadagno di circa 3 mesi rispetto al placebo (pazienti senza trattamento). La sequenza sorafenib-regorafenib ha dimostrato di poter raggiungere nei pazienti avanzati una sopravvivenza globale di 26 mesi, che è un risultato apparentemente scarso ma molto significativo se pensiamo che fino a pochi anni fa non esisteva alcun trattamento efficace. Regorafenib viene prescritto alla dose di 160 mg per *cicli di 3 settimane consecutive con una settimana a seguire di pausa senza farmaco*.

Gli effetti collaterali del regorafenib sono simili a quelli del sorafenib, tanto più che il farmaco è esclusivamente indicato in pazienti in progressione tumorale ma ancora tolleranti a sorafenib. Il farmaco è rimborsabile in Italia a partire dal 2018 sempre in pazienti con buona funzione epatica (Child Pugh A).

Un ulteriore farmaco di seconda linea è il **cabozantinib**. Si tratta di una molecola di recente approvazione e dalla fine del 2020 rimborsata in Italia. Come per il regorafenib, anche il cabozantinib è indicato nel trattamento dell'epatocarcinoma in stadio avanzato se in progressione nonostante il trattamento con sorafenib. Nello studio pubblicato nel 2018, il cabozantinib si è dimostrato capace di nell'incrementare la sopravvivenza mediana di poco più di due mesi rispetto a un placebo.

Cabozantinib è stato approvato anche in terza linea, ovvero dopo fallimento di due precedenti linee di terapia. È quindi giustificato e possibile l'uso di cabozantinib dopo la sequenza di sorafenib e regorafenib. Allo stesso modo cabozantinib può essere prescritto in caso di progressione del tumore dopo il trattamento con una sequenza di lenvatinib e sorafenib (o viceversa).

Farmaco - II linea *	Dosaggio	Modalità di assunzione	Sopravvivenza globale (OS) - Mediana
Regorafenib	160 mg (3 settimane sì/una settimana)	ORALE	10,6 mesi
Cabozantinib	60 mg/giorno	ORALE	10,2 mesi

*In pazienti in progressione tumorale ma ancora tolleranti a sorafenib

Farmaci di prossimo impiego

In Italia non è ancora autorizzato e rimborsabile il **ramucirumab (molecola appartenente alla classe degli anticorpi monoclonali)** che ha dimostrato un significativo beneficio nei pazienti affetti da HCC avanzato limitatamente ai pazienti in progressione a sorafenib e con alfafetoproteina fortemente elevata (>400 mg/ml). Ramucirumab ha infatti ridotto il rischio di morte del 30% circa rispetto al placebo facendo registrare un miglioramento di sopravvivenza evidente in una condizione di malattia particolarmente aggressiva. Di fatto *rappresenta il primo farmaco mirato su una popolazione di pazienti con HCC selezionati da uno specifico biomarcatore, che è l'alfa-fetoproteina* (vedi sopra).

Molto dell'interesse oncologico in tema di trattamento con farmaci nei pazienti con HCC è rivolto all'**immunoterapia: una modalità di trattamento antitumorale focalizzata non alla distruzione diretta delle cellule tumorali ma all'attivazione del sistema immunitario del paziente contro il tumore stesso.**

In questo ambito il futuro è già presente, in quanto un recente studio ha dimostrato la superiorità dell'immunoterapia rispetto agli inibitori delle tirosin-chinasi. Da notare che lo studio che ha mostrato per la prima volta *l'efficacia dell'immunoterapia* lo ha fatto *combinando quest'ultima (con un farmaco denominato atezolizumab) con farmaci chiamati antiangiogenici* come il **bevacizumab**.

Principali farmaci di prossimo impiego	Indicazione	Dosaggio	Modalità di assunzione	Sopravvivenza globale (OS) - Mediana
Atezolizumab + Bevacizumab	I linea	Atez. 1200 mg + bevaciz. 15 mg/kg ogni 3 settimane	Infusione endovenosa	19,2 mesi
Ramucirumab pz con alfa-fetoproteina nel sangue (AFP) ≥ 400 ng/ml	II linea*	8 mg/kg ogni 2 settimane	Infusione endovenosa	8,5 mesi

*In pazienti in progressione tumorale ma ancora tolleranti a sorafenib

Ciò a sottolineare la **necessità futura di combinare insieme l'immunoterapia con altre molecole a differente meccanismo d'azione**. Al momento, le nuove combinazioni di farmaci non sono disponibili in Italia se non all'interno di studi clinici controllati nei Centri più importanti.

Gli immunoterapici, a differenza delle molecole attualmente di prima e seconda linea (vedi sopra), sono tutti farmaci a somministrazione endovenosa e hanno uno spettro d'azione decisamente diverso rispetto alla precedente

tipologia di farmaci. Gli immunoterapici sono potenzialmente molto più efficaci dei farmaci tradizionali, anche se è difficile al momento prevedere in quali casi ciò si verifichi e in quali invece non si osservi risposta sul tumore. **L'HCC, infatti, non sempre appare un tumore sensibile alla immunoterapia.** I farmaci immunoterapici comunque hanno il vantaggio di causare *effetti collaterali molto lievi* in paragone ai farmaci attualmente in uso anche se è possibile osservare in alcuni casi la formazione di anticorpi attivi contro differenti organi del corpo umano (tossicità immuno-mediata). Le tossicità immuno-mediate, seppure molto raramente, possono essere molto gravi a fronte di efficacia globale anti-tumorale certamente di grande rilievo.

Per i motivi appena illustrati, *l'utilizzo degli immunoterapici è assolutamente vietato in pazienti che già soffrono di patologie auto-immuni (o in terapia con immunosoppressori) le quali rischierebbero di diventare significativamente peggiori in corso di terapia.*

L'immunoterapia è al momento in fase di esplorazione e studio anche come ausilio ai trattamenti degli stadi più precoci del tumore epatico (es. trattamenti loco-regionali o chirurgici) per capire se in grado di contribuire al miglioramento del risultato di questi ultimi.

Se quindi anche solo pochi anni fa la terapia sistemica equivaleva a poco più che un palliativo, oggi essa ha sicuri effetti positivi dimostrati dal prolungamento della sopravvivenza nei pazienti con tumore avanzato. L'immunoterapia potrà forse permetterci di raggiungere risposte anti-tumorali talmente soddisfacenti da poter pensare di essere impiegata in prima linea e anche nelle fasi iniziali dell'HCC, per favorire e migliorare i risultati delle cure radicali (chirurgiche e loco-regionali) impiegate nei vari stadi del tumore (vedi sopra)



Tabella riassuntiva degli effetti collaterali delle terapie farmacologiche disponibili per HCC, con loro frequenza e modalità di trattamento

EVENTO AVVERSO effetti collaterali	FREQUENZA di effetti di qualsiasi grado (%)	FREQUENZA di effetti di grado elevato (%)	NORME COMPORTAMENTALI	PROVEDIMENTI CON USO DI FARMACI
Eritrodisestesia palmo-plantare (sindrome mano-piedi)	Sorafenib: 21% Regorafenib: 53% Lenvatinib: 27% Cabozantinib: 46%	Sorafenib: 8% Regorafenib: 13% Lenvatinib: 3% Cabozantinib: 17%	Pedicure e manicure Cura e idratazione delle mani e dei piedi Calze e guanti protettivi Scarpe comode No acqua calda o sostanze detergenti aggressive	Crema cheratolitiche
Diarrea	Sorafenib: 39% Regorafenib: 41% Lenvatinib: 39% Cabozantinib: 54%	Sorafenib: 8% Regorafenib: 3% Lenvatinib: 4% Cabozantinib: 10%	Eliminare cibi con fibre, latticini, fritti, frutta secca e caramelle con dolcificanti	Antidiarroici se scariche >4 o se meno frequenti ma non tollerate
Ipertensione	Sorafenib: 5% Regorafenib: 31% Lenvatinib: 42% Cabozantinib: 29%	Sorafenib: 2% Regorafenib: 15% Lenvatinib: 23% Cabozantinib: 16%	Attività fisica regolare Ridurre consumo di sale Ridurre consumo alcolici Ridurre, meglio sospendere fumo Ridurre caffè e tè Evitare eventi stressanti	Contatto con Curante se PA >160/90 per terapia anti-ipertensivi (o supplementazione di quella in corso)
Riduzione appetito	Sorafenib: 14% Regorafenib: 31% Lenvatinib: 34% Cabozantinib: 48%	Sorafenib: 1% Regorafenib: 3% Lenvatinib: 5% Cabozantinib: 6%	Stimolare pochi pasti ma gustosi e calorici	-
Calo di peso	Sorafenib: 9% Regorafenib: 14% Lenvatinib: 31% Cabozantinib: 17%	Sorafenib: 2% Regorafenib: 2% Lenvatinib: 8% Cabozantinib: 1%	Stimolare pochi pasti ma gustosi e calorici	-
Affaticamento	Sorafenib: 22% Regorafenib: 40% Lenvatinib: 30% Cabozantinib: 45%	Sorafenib: 3% Regorafenib: 9% Lenvatinib: 4% Cabozantinib: 10%	Rimanere attivi il più possibile, evitare di dormire durante il giorno Svolgere attività rilassanti Svolgere le attività più impegnative quando le energie sono al massimo	-
Ipotiroidismo	Cabozantinib: 16%	Cabozantinib: 0%	-	Ormoni sostitutivi

In caso di effetti collaterali di medio grado (tossicità moderata) o in caso di tossicità non tollerata, è necessario rivolgersi al Curante ma nel frattempo interrompere il farmaco fino a regressione dell'evento avverso per poi provare a riprenderlo a dosaggio pieno.

In caso di tossicità grave (effetti collaterali molto pronunciati) è necessario rivolgersi al Curante ma nel frattempo interrompere farmaco fino a regressione dell'evento avverso per poi provare a riprenderlo a dosaggio ridotto. In caso di effetti collaterali molto gravi il farmaco va interrotto immediatamente senza ulteriori tentativi di riprenderlo.

Per quanto attiene agli effetti collaterali dell'immunoterapia essi non sono ancora ben conosciuti nel caso di tali terapie applicate all'HCC. Dagli studi sinora condotti si deduce che possono verificarsi sintomi abbastanza lievi e vaghi nella maggior parte dei casi. Tra essi sono stati segnalati diarrea, ipertensione, riduzione dell'appetito, calo di peso, affaticamento, proteinuria (perdita di proteine con le urine), prurito e febbre.

Il trapianto di fegato: quando e quali sono i criteri per accedervi?

Il trapianto di fegato rappresenta il trattamento di scelta per i pazienti affetti da epatocarcinoma (HCC) non resecabile e in molti casi anche per quello resecabile, se sussistono condizioni di peggioramento della funzione epatica associata al tumore, in ragione della cirrosi concomitante.



Il trapianto di fegato è la terapia più “radicale” in assoluto contro l’HCC in quanto permette l’asportazione contemporanea sia della malattia tumorale che della cirrosi epatica sottostante, ovvero del principale fattore di rischio che favorisce lo sviluppo di un nuovo tumore o di una recidiva successiva ai trattamenti descritti più sopra.

Se si potesse avere un numero di organi sufficiente a soddisfare le richieste di trapianto per tutti i malati di tumore epatico, di certo il trapianto potrebbe superare i risultati ottenuti dalle altre terapie anche negli stadi avanzati della neoplasia. È comunque importante ricordare che non vi è concreta possibilità di trapiantare tutti i pazienti affetti da HCC. Oltre ad alcuni fattori concomi-

tanti che limitano il trapianto, per esempio i pazienti di età avanzata o con gravi co-morbidità, lo stadio di tumore che si decide di portare al trapianto ha una influenza diretta sul risultato del trapianto stesso, cioè sulla speranza di guarigione. Nella realtà non solo italiana ma di tutti i Paesi del mondo, di fatto, **non tutti i pazienti con HCC possono accedere al trapianto**. Esistono cioè dei **criteri di selezione e di priorità** volti ad offrire questa terapia a chi ne può trarre maggiore beneficio, cioè non solo a chi non ha alternative terapeutiche ma anche a chi ha alte probabilità di guarigione a lungo termine dopo il trapianto. Il tutto allo scopo ovviamente di massimizzare la quantità di anni di vita guadagnata che ogni singolo organo donato offre al paziente che riceve il nuovo fegato.

Tale impostazione di gestione della risorsa di organi disponibili è comune a tutti i Paesi occidentali e dipende dal fatto che per uno stesso organi donato competono diversi pazienti in lista di attesa, la cui maggioranza è affetta da malattie terminali del fegato che non sono solo oncologiche.

È comunque un dato di fatto che l’indicazione a trapianto di fegato si è andata sempre più affermando negli anni e **attualmente in Italia poco meno della metà dei trapianti di fegato vengono eseguiti per curare un epatocarcinoma**.

Il trapianto di fegato è l’unico trapianto di organi solidi autorizzato per la cura di un tumore.

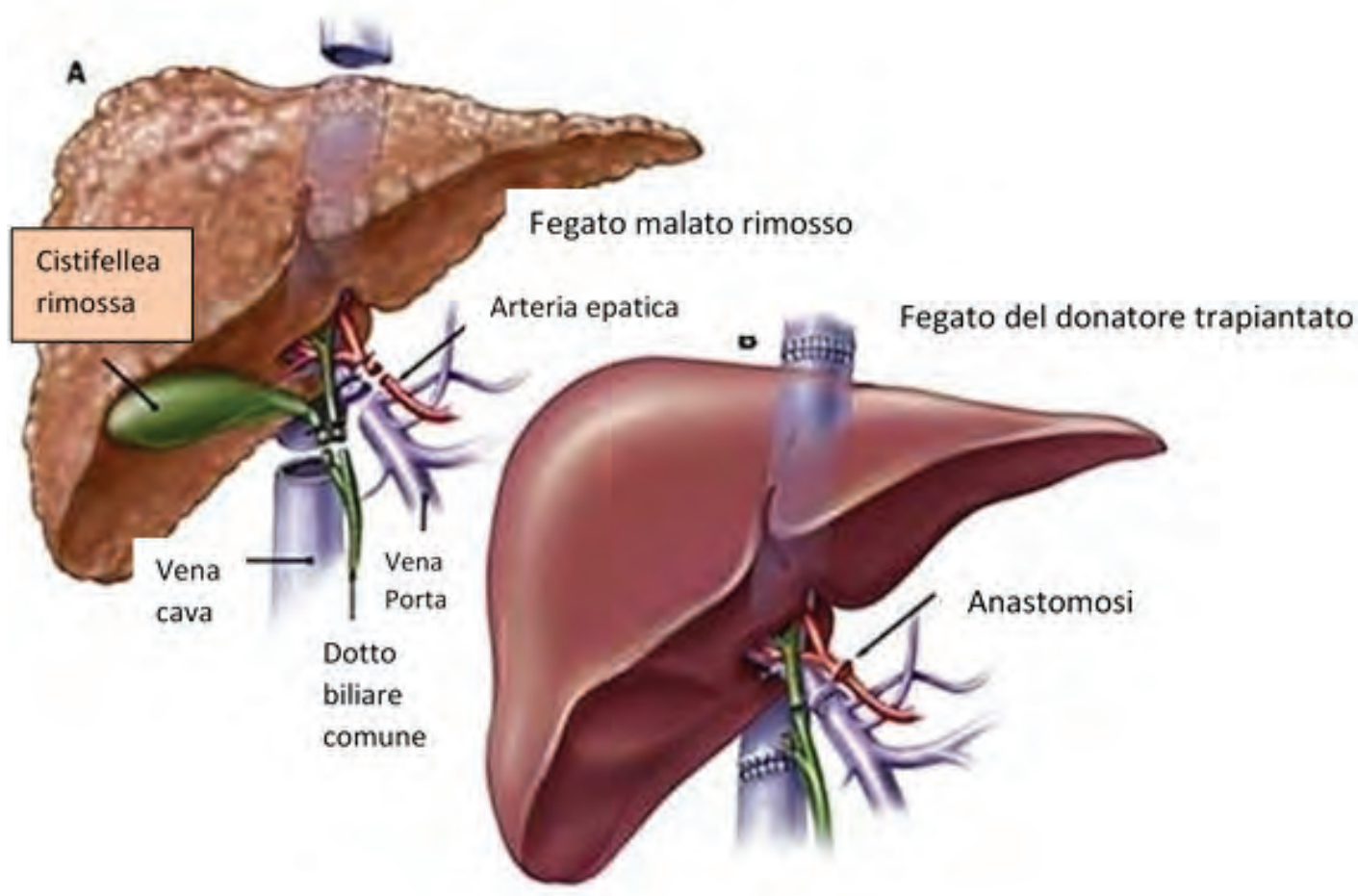
I primi trapianti di fegato eseguiti negli anni '60 e '70 del secolo scorso sono stati eseguiti su pazienti con epatocarcinoma inoperabile e in fase avanzata. I risultati sono stati molto modesti in quanto nella maggior parte dei casi il tumore recidivava dopo il trapianto.

Successivamente, un famoso studio del 1996 condotto presso l’Istituto dei Tumori di Milano ha individuato quali sono i pazienti con HCC che possono guarire con alta probabilità dopo trapianto di fegato. Queste caratteristiche, denominate **“Criteri di Milano”** continuano a permettere la selezione dei pazienti con HCC in tutto il mondo e permettono di offrire loro il trapianto come alternativa di cura definitiva, cioè come operazione seguita da guarigione. I criteri di Milano si basano su parametri morfologici del tumore come il numero e le dimensioni dei nodi neoplastici e sono i seguenti:

- tumore HCC che si presenta come nodulo singolo di diametro non superiore a 5 cm oppure tumore HCC che si presenta come noduli multipli fino a un massimo di 3 noduli, ciascuno di diametro non superiori a 3 cm
- assenza di metastasi al di fuori del fegato
- assenza di invasione vascolare del tumore (non trombosi portale)

Questi criteri sono stati validati da numerose casistiche in tutto il mondo. Ciò vuol dire che in tutti i pazienti con HCC all’interno dei Criteri di Milano si sono verificati risultati a distanza identici, ovvero sopravvivenze dei pazienti trapiantati superiori al 70% a un intervallo di almeno 5 anni dal trapianto.

In ragione delle loro innumerevoli conferme, **i Criteri di Milano sono universalmente riconosciuti e considerati lo “standard” per la selezione dei candidati all’inserimento in lista di trapianto per HCC**.



Schema del trapianto di fegato (le “anastomosi” illustrate sono i punti di riconnessione delle varie strutture de fegato donato alle varie sedi anatomiche presenti nel paziente ricevente: vena porta, arteria epatica, vena cava e dotto biliare)

Tuttavia, è spesso possibile candidare a trapianto anche pazienti con tumore oltre i Criteri di Milano se le terapie locali anti-tumorali riescono a ridurre l'estensione del tumore, riportandolo quindi all'interno dei Criteri di Milano. Questa strategia è nota con il nome inglese di “**dowstaging**” (in italiano: “**retrostadiazione**”).

Le terapie che possono essere applicate nel caso di downstaging pre-trapianto possono essere chirurgiche (resezione) o di termoablazione o locoregionali come la chemioembolizzazione e la radioembolizzazione. Se queste terapie applicate in varie fasi ottengono una riduzione del tumore, i risultati di un successivo trapianto sono paragonabili a quelli dei pazienti trapiantati per un tumore all'interno dei Criteri di Milano. L'efficacia di questa strategia è stata dimostrata in modo inequivocabile in uno studio condotto in quasi tutti i Centri trapianto italiani coordinati dall'Istituto dei Tumori di Milano.

Il problema del trapianto, nei pazienti in cui è stato eseguito con successo il downstaging, è il tempo di attesa che dovrebbe essere inferiore a quello di altri pazienti con tumore più precoce. Il rischio cioè di ripresa del tumore in attesa del trapianto è più alto negli HCC dopo downstaging. In Italia si stanno elaborando criteri di priorità per questo tipo di pazienti ed è probabile che nei prossimi anni si possa arrivare a equilibrare i risultati nei pazienti con HCC attraverso schemi di priorità crescenti in base alla capacità di “contenere” la crescita della neoplasia per effetto delle varie terapie.

Come si è detto, i risultati del trapianto per HCC dipendono comunque dalla “quantità di tumore” presente nel fegato e dalla sua aggressività biologica. Nel tempo sono stati elaborati vari “modelli di prognosi” cioè **calcolatori in grado di prevedere il risultato del trapianto per HCC in base alla estensione del tumore misurata in una TAC o in una RMN prima del trapianto stesso.**

È ad esempio disponibile un calcolatore online, utilizzabile da qualsiasi computer o smartphone, elaborato sulla base dei dati di centinaia di pazienti da tutto il mondo che permette di stabilire il risultato del trapianto in termini di probabilità di sopravvivenza sulla base del numero di noduli presenti, del loro diametro massimo e del livello dell'alfafetoproteina, che è il marcatore tumorale dell'epatocarcinoma (vedi sopra).

Questo **calcolatore** è chiamato “**metroticket**” perché impostato come per calcolare il costo di un biglietto per un viaggio in metropolitana, progressivamente più alto quanto più è lungo il viaggio. Applicato al trapianto per HCC, il “costo” è calcolato in termini di rischio di insuccesso del trapianto stesso: si tratta di un rischio (di un “costo”) che sale progressivamente quanto più è esteso il tumore nel fegato al momento del trapianto. Il calcolatore è disponibile per tutti al seguente indirizzo web:

<http://www.hcc-olt-metroticket.org/>.

Le valutazioni del calcolatore metroticket sono molto utili e possono essere utilizzate in sede di discussione tra medici o con i pazienti sulla opportunità del trapianto, soprattutto per capire la reale probabilità di successo che si può prevedere alla luce della situazione specifica di ogni singolo caso.

Il calcolatore “metroticket” e gli altri modelli che prevedono la prognosi del trapianto per HCC non considerano comunque **altre condizioni non-oncologiche che possono escludere il paziente dalla possibilità di trapianto indipendentemente dall'estensione del tumore e/o dalla risposta alle varie terapie.**

I principali fattori non correlati all'HCC che escludono dalla considerazione a trapianto di fegato sono:

- storia di malattia tumorale di altro tipo (non epatico)
- infezioni maggiori extra-epatiche in atto o non trattabili
- altre malattie di altri organi che non consentono di superare con successo l'intervento
- patologia neuropsichiatrica in atto su giudizio concordato con lo specialista psichiatra
- dimostrazione di non sufficiente aderenza alle terapie e alle indicazioni mediche in seguito ad analisi e giudizio collegiale
- tossicodipendenza attiva

Il limite di età per l'eleggibilità a trapianto in Italia è di 70 anni. L'età di per sé comunque non è un criterio assoluto per decidere la possibilità di un trapianto, essendo questa decisione elaborata sempre al termine di una valutazione multidisciplinare tra specialisti di varia provenienza, sulla base di tanti fattori qui solo parzialmente riassunti.

Quali caratteristiche devono avere i centri di cura qualificati per il trattamento del tumore del fegato?

L'epatocarcinoma (HCC) è una neoplasia che tende a crescere per lungo tempo all'interno del fegato, senza dare metastasi in altri organi. Si tratta in genere di un tumore molto aggressivo ma spesso solo localmente, a differenza di altri tumori che tendono a diffondersi precocemente con metastasi in altri organi. Per questo motivo per l'HCC sono così tante le alternative di trattamento focalizzate sul solo fegato, siano esse di tipo chirurgico o locoregionali



ma sempre applicate localmente, su un tumore che appunto ha la caratteristica di rimanere a lungo confinato in una unica sede. Anche il successo ottenuto dal trapianto per HCC si basa sulla alta probabilità che si riscontra in molti casi di rimuovere con l'intero fegato tutte le cellule tumorali presenti nel paziente e non ancora diffuse in altri organi.

Il successo delle terapie e la loro applicazione a stati di tumore diversi non dipende solo da uno schema teorico pur molto ben codificato, ma dalla esperienza, competenza e qualità tecnica degli specialisti nei vari trattamenti, dagli operatori sanitari di assistenza e ricerca sull'HCC e dalla qualità generale dei Centri dove gli interventi vengono eseguiti.

È certamente vero che la prognosi dell'HCC è notevolmente influenzata dalla strategia terapeutica scelta e che in Italia esistono specialisti di alta qualità nei vari aspetti della diagnosi e cura di HCC. Per molto tempo questa malattia è stata seguita sostanzialmente solo dagli epatologi e dai chirurghi ma nel tempo ad essi si sono aggiunti i radiologi interventisti, gli oncologi medici, gli endoscopisti, gli anestesisti-rianimatori, il personale di supporto alle problematiche psicologiche e sociali correlate alle dipendenze da farmaci e tossici ambientali.

zionalmente solo dagli epatologi e dai chirurghi ma nel tempo ad essi si sono aggiunti i radiologi interventisti, gli oncologi medici, gli endoscopisti, gli anestesisti-rianimatori, il personale di supporto alle problematiche psicologiche e sociali correlate alle dipendenze da farmaci e tossici ambientali.

Molte terapie come la *termoablazione a radiofrequenza* o la *chemioembolizzazione* sono largamente diffuse anche presso Centri non specializzati, mentre altre come la *chirurgia laparoscopica* di resezione di parte del fegato o la *radioembolizzazione* richiedono una tecnologia ed una esperienza che sono presenti solo nei centri dedicati. Nei Centri di alta qualità sono inoltre disponibili le più moderne terapie farmacologiche come l'*immunoterapia*, di cui alcune sono già state approvate per l'utilizzo nella pratica clinica e altre sono disponibili solo all'interno di *protocolli di ricerca*, che insieme ai risultati sul tumore si preoccupano di migliorare la *qualità di vita dei pazienti* contenendo gli effetti collaterali di ogni terapia.

L'intera comunità medica di tutti questi specialisti ormai converge sul fatto che **la malattia tumorale da HCC e in genere tutte le neoplasie epatiche dovrebbero essere centralizzate in Centri ad alta competenza e ad alto volume di trattamenti e in cui tutte le possibili alternative di cura siano presenti e operative.**

È ovvio che è difficile dare indicazioni precise sulle caratteristiche che devono essere possedute dai gruppi clinici che si propongono di diagnosticare e trattare un paziente con tumore epatico; tuttavia, si possono individuare dei **parametri generali** che ogni paziente e famiglia dovrebbe richiedere a chi si occupa di un tumore epatico. È molto importante rimarcare che queste caratteristiche dovrebbero esser ricercate non solo per i pazienti con malattia in progressione e non più responsiva a trattamenti somministrati in precedenza in strutture di piccole dimensioni o da singoli specialisti pur preparati, ma anche e soprattutto per pazienti con tumore in stadio iniziale o riscontrato occasionalmente nel corso di altri accertamenti.

Un Centro adeguato alla diagnosi e cura di un HCC dovrebbe:

- Avere a **disposizione il trapianto di fegato** tra le opzioni disponibili direttamente all'interno dell'Ospedale o per tramite di convenzioni ben dimostrabili con i Centri Trapianto di Fegato. Il trapianto di fegato, in quanto procedura ad alta complessità, può essere eseguito solo nei Centri autorizzati dal Ministero della Salute all'interno del Sistema Sanitario Nazionale. Le procedure di accreditamento e di controllo periodico dei Centri sono molto severe e sono loro stesse garanzia di qualità erogata nei confronti dei pazienti. La presenza di un Centro Trapianto è quindi di per sé garanzia di qualità delle terapie erogate per ogni forma di tumore epatico. Come detto, i protocolli più moderni per il trapianto prevedono altre **terapie antitumorali da somministrare prima dell'inserimento in lista di attesa** per l'intervento ed è cruciale che la scelta di tali terapie venga fatta fin da subito in accordo col Centro Trapianto che prenderà in carico il paziente.
- Avere **equipe chirurgiche e radiologiche-interventistiche dedicate alle procedure loco-regionali sul fegato** come gli interventi chirurgici (non solo convenzionali ma anche laparoscopici mini-invasivi) o le termoablazioni o le terapie intra-arteriose (chemio- o radioembolizzazioni). Tali procedure dovrebbero essere eseguite con le **tecniche più moderne** e le **attrezzature di ultima generazione** e comunque in numero di **numerosa decine ogni anno**.
- Comprendere **specialisti epatologi o gastroenterologi e epatologi dei trapianti** al fine di gestire al meglio le **problematiche della cirrosi o del metabolismo o dell'uso di farmaci** specifici anti-virali etc. La preservazione della funzione epatica e il trattamento degli effetti delle varie terapie sul fegato non-tumorale è altrettanto cruciale dell'efficacia di ogni singolo trattamento applicato direttamente al tumore.
- Comprendere **specialisti oncologi nel trattamento delle forme avanzate con le nuove generazioni di farmaci** e con strategie di combinazione alla immunoterapia.
- Avere a disposizione una **medicina nucleare in grado di conservare e trattare radioisotopi** (nel caso ad es. dei tumori trattabili con radioembolizzazione).
- Avere attivi all'interno del Centro **protocolli di lavoro multidisciplinari ma specifici per l'HCC** e avere **pubblicato e/o resi pubblici i propri risultati ottenuti** su casistiche omogenee di pazienti con questo tipo di tumore. Avere inoltre dato prova di gestire i pazienti con HCC secondo le più importanti **linee-guida delle Società Scientifiche** che si occupano di questa malattia.
- Avere attive partecipazioni a **studi clinici o sperimentali sull'HCC**, sia in forma diretta o per tramite di rapporti di partecipazione a gruppi di studio ben individuabili, le cui proposte siano state **valutate e approvate dai Comitati Etici** istituzionali.
- Annoverare al suo interno o in convenzione, **forme di assistenza non solo intra-ospedaliera ma anche sociale, psicologica e di supporto alla qualità di vita, anche e soprattutto per tramite di Associazioni e altre Organizzazioni "patient oriented", ovvero attente alle esigenze generali dei pazienti e delle loro famiglie.**



Così come l'HCC è malattia complessa e variegata nella sua presentazione e cura, allo stesso modo il corpo dei sanitari impegnati nel gestire i pazienti con questo tumore deve essere variegato e interconnesso per poter **"personalizzare" al meglio ogni cura pur rimanendo nel solco della migliore strategia proponibile, indipendentemente dalla risorsa locale disponibile ma solo orientandosi al risultato migliore ottenibile sulla quantità e qualità di vita dei pazienti.**

Per questo motivo è estremamente importante che un paziente con epatocarcinoma venga riferito ad un Centro specializzato nella cura dell'epatocarcinoma fin dalle prime fasi della malattia. Un centro dedicato deve avere a disposizione tutte le possibili "armi" terapeutiche e tutti gli specialisti coinvolti nella cura della patologia.

I diritti del malato e l'offerta vaccinale alla popolazione

Nota: in questo capitolo sono elencati sinteticamente i diritti e agevolazioni di un malato con malattie del fegato croniche. Per approfondimenti invitiamo a chiamare gli uffici di EpaC onlus



Esenzione per patologia

Un paziente con epatite cronica attiva ha diritto all'esenzione per patologia (codice esenzione 016 per epatite cronica e 008 per cirrosi epatica, 048 in caso di malattia oncologica da HCC). Può richiederla all'AUSL (Azienda/Unità Sanitaria Locale) di residenza, esibendo un certificato di una struttura ospedaliera che attesti la diagnosi specifica per epatopatia, cirrosi o tumore del fegato (HCC).

Invalità civile

Un paziente con epatite cronica attiva (**virale o non virale**) ha diritto al 51% di invalidità civile, ma da qualche anno l'INPS ha stilato delle linee guida in merito all'attribuzione del punteggio di invalidità da attribuire al cittadino che presenta domanda, che va a modificare quanto stabilito dal Decreto Ministeriale. Il punteggio aumenta in caso di cirrosi o in presenza di altre patologie. Una persona affetta da cirrosi epatica con ipertensione portale ha diritto a una invalidità civile che varia dal 71 all'80%. **In caso di carcinoma epatico il punteggio da attribuire va dall'81% al 100%.**

La domanda si presenta all'INPS in via telematica tramite il medico di medicina generale o tramite un Patronato. I tempi della pratica sono stimati intorno ai 9 mesi al massimo, solo in presenza di patologia oncologica il soggetto richiedente viene chiamato a visita entro 15 giorni dalla domanda.

LINEE GUIDA I.N.P.S. PER L'ACCERTAMENTO DEGLI STATI INVALIDANTI

https://www.inps.it/docallegatiNP/Mig/Istituto/Struttura_organizzativa/Linee_guida_accertamento_degli_stati_invalidanti.pdf



Emolumenti Economici o altri benefici

La percentuale del 51% non dà diritto ad emolumenti economici poiché previsti solo per percentuali superiori al 74%; tuttavia sono previsti altri benefici: ad esempio l'inserimento nelle liste speciali di collocamento mirato, previsto per percentuali superiori al 45%.

In questo caso è la legge 68/99 (norme per il diritto al lavoro dei disabili) a sancire tale diritto. Per iscriversi alle liste speciali di collocamento è necessario disporre, oltre che del certificato di invalidità, anche di un certificato che attesti e descriva le capacità residue al lavoro. Questa certificazione viene rilasciata dalla Commissione ASL.

La prima cosa da fare quindi è rivolgersi alla Commissione per l'accertamento delle invalidità civili e richiedere l'accertamento ai sensi della legge 68/1999.

Con il 51% di invalidità si ha diritto all'erogazione di protesi ed ausili (dal 33% in su). Inoltre il proprio Comune o la propria Regione possono mettere a disposizione ulteriori benefici o agevolazioni per gli invalidi civili come, ad esempio, la riduzione della tessera per i mezzi pubblici, la riduzione della tassa sui rifiuti solidi urbani (T.A.R.S.U.), ed alcune aziende di telefonia possono prevedere la riduzione del canone per la telefonia fissa o l'esenzione dalla tassa di concessione governativa per la telefonia mobile.

Con una percentuale pari o superiore al 74% (in caso di cirrosi epatica con ipertensione portale) si ha diritto all'erogazione di benefici economici in particolare all'assegno di invalidità pari a 286.81 per 13 mensilità (per il 2020). Va tuttavia ricordato che devono essere soddisfatti alcuni requisiti: - età compresa fra i 18 e i 67 anni di età; - essere cittadino italiano o UE residente in Italia, o essere cittadino extracomunitario in possesso del permesso di soggiorno CE per soggiornanti di lungo periodo; - avere il riconoscimento di un'invalidità dal 74% al 99%; - disporre di un reddito annuo personale non superiore a Euro 4.926,35; - non svolgere attività lavorativa. L'iscrizione alle liste di collocamento è possibile anche se l'attività lavorativa è minima e non comporta il superamento di un reddito personale annuo pari a 8.000 euro, per lavoro dipendente, o 4.800 euro per lavoro autonomo (salvo maggiorazioni regionali). Tuttavia, nel caso di superamento del limite di reddito previsto per l'assegno, pur in presenza di iscrizione alle liste di collocamento, non si ha diritto all'assegno. L'assegno viene concesso, in assenza di iscrizione alle liste di collocamento, nel caso l'interessato sia stato dichiarato non collocabile al lavoro, oppure dimostri la frequenza scolastica.

Altre agevolazioni

Per invalidità pari o superiori ai 2/3 (67%), si ha diritto all'esenzione totale dal pagamento del ticket sulle prestazioni sanitarie (specialistica e diagnostica); per quanto riguarda l'esenzione del ticket sui farmaci si deve fare riferimento alle specifiche normative regionali.

Permessi lavorativi e legge 104/92

Un paziente con una malattia di fegato cronica o tumore del fegato può richiedere all'INPS il riconoscimento della legge 104/92 per poter usufruire dei permessi lavorativi retribuiti.

Purtroppo non tutte le commissioni riconoscono questo diritto assumendo interpretazioni diverse sulla gravità della patologia, infatti viene data in via temporanea in occasione di una malattia grave (cirrosi epatica solitamente in fase di scompenso o in un soggetto in lista trapianto o con un tumore del fegato) o in caso di terapia che impatta sulla qualità della vita quotidiana.

Per altri tipi di permessi si rimanda al contratto collettivo di lavoro della categoria di appartenenza. L'handicap viene considerato grave, quando la persona necessita di un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione.

Assegno di invalidità e/o di accompagnamento

Sono agevolazioni economiche riconosciute solo ed esclusivamente in presenza di grave patologia e vincolate a specifici requisiti relativi alla ridotta capacità lavorativa e contributi versati. Anche in questo caso è necessario rivolgersi presso gli uffici INPS di residenza o a un patronato.

Tabella riassuntiva dei requisiti previsti per l'ottenimento dei benefici legati all'invalidità civile:

FASCIA DI ETÀ	PERCENTUALE MINIMA DI INVALIDITÀ	BENEFICI OTTENIBILI
Tutti	33,33% o difficoltà permanenti a svolgere le funzioni proprie dell'età	Status di invalido Protesi ed ausili
Minori	Con difficoltà permanenti a svolgere le funzioni proprie dell'età	Indennità mensile di frequenza
18-55	46%	Diritto Inserimento liste collocamento obbligatorio come per legge 68/99
18-65	51%	Congedo per cure (DL 509/88), erogazione protesi ausili, altre agevolazioni (TARSU, mezzi pubblici, telefonia)
Tutti	67%	Esenzione ticket su prestazioni di diagnostica e specialistica
18-65	74%	Assegno di assistenza o assegno ordinario di invalidità civile
18-65	100%	Pensione inabilità
Tutti	Soggetti con: impossibilità a deambulare senza accompagnatore oppure impossibilità di compiere autonomamente gli atti della vita quotidiana	Indennità di accompagnamento

Indennizzo danni da trasfusione ed emoderivati

Un paziente con epatite cronica attiva ha diritto al beneficio dell'indennizzo legge 210/92 se ha contratto il virus HCV, HBV o HIV attraverso trasfusioni di sangue o emoderivati. Può fare richiesta all'ASL di residenza, se ha la documentazione ospedaliera che comprova le trasfusioni. Anche gli operatori sanitari che hanno contratto il virus sopra citati durante il lavoro possono farne richiesta sempre all'ASL di residenza.

L'indennizzo 210/92 non ha incompatibilità con invalidità civile o eventuale causa di servizio, anzi nel caso degli operatori sanitari avere una causa di servizio riconosciuta è un punto di forza per il riconoscimento dell'indennizzo 210/92 in fase di accertamento innanzi alla CMO (Commissione Medica Ospedaliera dei Militari).

Vaccinazioni consigliate

Ai sensi della Legge N. 165/91 la vaccinazione anti epatite B è obbligatoria su tutti i neonati e il vaccino è offerto gratuitamente in alcuni gruppi a rischio, tra cui epatopatici cronici, specie se candidati a trapianto. Il vaccino dell'epatite A è consigliato nei soggetti con epatopatia da virus B e C; è utile rivolgersi all'ufficio vaccini della propria ASL per ulteriori informazioni sulla gratuità di quest'ultimo.

Le linee guida AISF (Associazione Italiana Studio Fegato) e SIMG (Società Italiana di Medicina Generale), nate per la gestione del paziente con cirrosi, consigliano la vaccinazione stagionale contro l'influenza (presso il proprio medico di base) e anti-pneumococcica (presso gli uffici di igiene o vaccinali della propria ASL). Le seguenti vaccinazioni sono consigliate anche per chi deve accedere al trapianto o se trapiantato.

Bibliografia

1. *Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra Medico di Medicina Generale e Specialista Epatologo del paziente con cirrosi epatica – AISF-SIMG - https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/cirrosi_web-1.pdf*
2. *Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, et al: ACG clinical guideline: The diagnosis and management of focal liver lesions. Am J Gastroenterol 109(9):1328-1347, 2014. doi: 10.1038/ajg.2014.213.*
3. *Bieze M , van den Esschert JW , Nio CY, et al: Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. AJR Am J Roentgenol 199:26– 34, 2012. doi: 10.2214/AJR.11.7750.*
4. *Finn RS et al. IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 3; abstr 267) - ASCO GI 2021 Presented by RS Finn.*

Le informazioni fornite nel presente fascicolo informativo sono state elaborate grazie al contributo scientifico del professore Vincenzo Mazzaferro, Direttore S.C. Chirurgia generale indirizzo oncologico 1 (Epatogastropancreatico e Trapianto di Fegato) - Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Milano.

L'Associazione EpaC onlus



L'Associazione EpaC onlus da circa **22 anni** è al servizio dei malati e di chiunque necessiti di aiuto, sostegno o informazioni sulle malattie del fegato, fornendo un'assistenza specifica sui migliori percorsi di cura indispensabili per conseguire una qualità di vita migliore.

EpaC onlus è anche al servizio delle Istituzioni, pronta a condividere il proprio know-how ventennale sui bisogni dei pazienti e l'accesso alle cure, per migliorare l'offerta terapeutica ed il benessere dei pazienti.

Di fatto, l'obiettivo è quello di migliorare la qualità di vita dei pazienti attraverso una buona prevenzione e informazione sulla malattia, diffondere la cultura della prevenzione e tutte le conoscenze indispensabili sulle patologie epatiche in tutta la popolazione.

Attività principale

La principale attività quotidiana di EpaC onlus è il counselling. Si tratta di una consulenza personalizzata particolare, finalizzata a rimuovere stati emotivi invalidanti molto frequenti nei malati di epatite quali:

- sensazioni di fallimento e impotenza;
- sensazioni di umiliazione;
- sensazioni di rimorso verso le persone più care;
- paura di comunicare i propri disagi.

Il ripristino della forza interiore attraverso il dialogo, la solidarietà, il sostegno morale e informativo sono i cardini dell'attività quotidiana dell'Associazione. Il servizio informativo viene fornito in forma gratuita telefonicamente, per posta elettronica o presso la sede di Torino a migliaia di pazienti affetti da epatite, ai loro familiari, a operatori sanitari o a chiunque necessiti di informazioni.

Negli ultimi anni a questa attività, che rappresenta il cardine dell'Associazione, se ne sono affiancate diverse altre, in particolare un'attenta attività di monitoraggio delle problematiche dei pazienti, delle loro necessità, dei problemi di accesso alle terapie, che ha aiutato centinaia di pazienti, non solo raccogliendo e diffondendo tutte le informazioni utili, ma intervenendo direttamente presso le Istituzioni, lì dove necessario.

Inoltre, EpaC onlus:

- collabora attivamente con il Ministero della Salute e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- è membro di diversi tavoli tecnici regionali sulle epatiti;
- collabora con numerose Aziende Sanitarie Locali;
- organizza convegni propri per i pazienti;
- promuove attività di sensibilizzazione istituzionale, ma anche manifestazioni di piazza a tutela dei malati;
- Membro della "Alleanza Mondiale Epatiti" e di "Liver Patient International";
- Fondatori Alleanza Contro l'Epatite (ACE).

**Per ulteriori approfondimenti contattaci
al numero verde o tramite il sito web dell'Associazione.**



Associazione EpaC onlus

Sede Operativa:

Via Serrano, 24 - 10141 Torino
Tel. 011.0746287
info@epac.it

Sede Legale

Via Carlo Alberto, 41 - 20900 Monza
progetti@epac.it

Sito Internet:

www.epac.it
info@epac.it



Cos'è un tumore?

Dal latino "tumere" che significa «esser gonfio», con il termine "tumore" si definisce ogni lesione del corpo umano che altera la consistenza e la forma della sede dove esso origina, appunto "gonfiandola". Più specificamente, i tumori umani sono formati da cellule normali che si trasformano in cellule "atipiche o alterate" che perdono il controllo della loro crescita e delle loro funzioni, formando una massa in continuo accrescimento.

EpaC onlus

Da 20 anni EpaC onlus è al servizio dei malati e di chiunque necessiti di aiuto o informazioni sulle malattie del fegato, fornendo una assistenza specifica sui migliori percorsi terapeutici disponibili.

EpaC onlus è anche al servizio delle Istituzioni, pronta a condividere il proprio know-how ventennale sui bisogni dei pazienti e l'accesso alle cure appropriate, al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro caregiver.

Fascicolo informativo realizzato grazie al contributo non condizionante di FONDAZIONE ROCHE



ATTIVO
dal lunedì al venerdì
dalle ore 9 alle 17