

GUIDA INFORMATIVA SULL'EPATOCARCINOMA (HCC)

IL TUMORE DEL FEGATO

Dubbi, bisogni e necessità di pazienti e caregivers



Contributo scientifico:

Professor Alessandro Vitale
PhD, FEBS, MD
Prof. Associato in Chirurgia Generale, Università di Padova
UOC Chirurgia Generale 2 Epato-bilio-pancreatica e Trapianti di Fegato
Azienda Ospedale Università di Padova

Revisione dei contenuti sulla Nutrizione:

Dottor Maurizio Fadda
Dietista - Nutrizionista
U.O Gastroenterologia Nutrizione Clinica ed Endoscopia
Ospedale Koelliker – Torino

Hanno collaborato:

I. Gardini, M. Bartoli, F. Silvia, M. Conforti, A. Cavallaro
Associazione EpaC - ETS

Progetto grafico:

Micaela Antozzi - Weblicity.net

Copyright, Diritti e Privacy

Copyright © 2024: EpaC - ETS – 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 - ETS.

Dicembre 2024

SOMMARIO

Cos'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

HBV 10

HCV 10

Alcool 11

Altri fattori 11

L'epatocarcinoma su fegato non cirrotico 11

Rischio di sviluppare HCC 12

Quali persone sono a maggior rischio di sviluppare l'HCC? 12

Come diagnosticare l'HCC 13

Stadiazione dell'HCC 14

Monitoraggio dell'epatocarcinoma 17

Quali esami sono necessari per il monitoraggio dell'HCC e con quale frequenza? 17

Quali caratteristiche devono avere i centri di cura qualificati per la presa in carico dei pazienti con tumore del fegato? 19

L'importanza di un team Multi Disciplinare nella diagnosi, gestione e trattamento/terapia dell'HCC 20

Quali sono le attuali possibilità di trattamento dell'HCC e quando sono percorribili? 21

Il trapianto di fegato: quando e quali sono i criteri per accedervi? 21

Resezione epatica (asportazione chirurgica del tumore) 24

Terapie loco-regionali interventistiche sul tumore 25

 Termoablazione 26

 Alcolizzazione 27

 Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) 28

 Radioembolizzazione transarteriosa (TARE o SIRT: radioterapia interna selettiva) 29

Quando si ricorre a terapie farmacologiche, quali sono quelle disponibili e quando poterle intraprendere 31

Come funzionano le terapie farmacologiche 31

Farmaci di prima linea 32

Farmaci di seconda linea 34

L'importanza di un'adeguata nutrizione 35

Consigli alimentari 36

Diritti del paziente e del caregivers 38

Esenzione per patologia 38

Invalità civile 38

Linee guida I.N.P.S. per l'accertamento degli stati invalidanti 39

Emolumenti Economici o altri benefici 39

Assegno ordinario di invalidità per persone con capacità lavorativa ridotta 39

Assegno mensile di assistenza 40

Pensione di inabilità 41

Indennità di accompagnamento agli invalidi civili 42

Permessi lavorativi e legge 104/92 43

Caregiver 44

Carta europea della disabilità - Disability Card 44

Oblío oncologico 45

Indennizzo danni da trasfusione ed emoderivati 45

Vaccinazioni consigliate 45

Bibliografia 46

Risorse e link utili 47

L'Associazione EpaC ETS 48

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



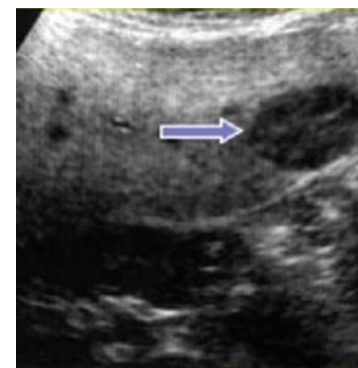
Gli emangiomi sono di solito noduli di piccole dimensioni e asintomatici; si verificano nell'1-5% degli adulti e spesso sono scoperti casualmente durante un esame radiologico come la TAC o la RMN. Sono anche di facile diagnosi mediante ecografia, dove appaiono come masse brillanti (iperecoiche) a margini 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 estrogeno-progestinica. 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.

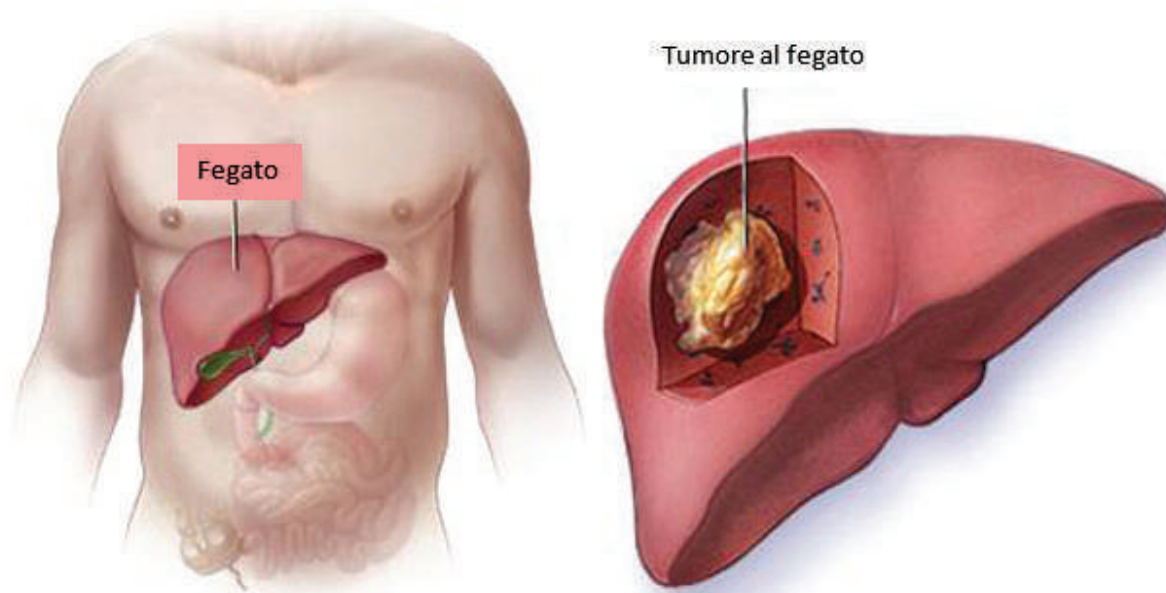
Altri tumori benigni

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).

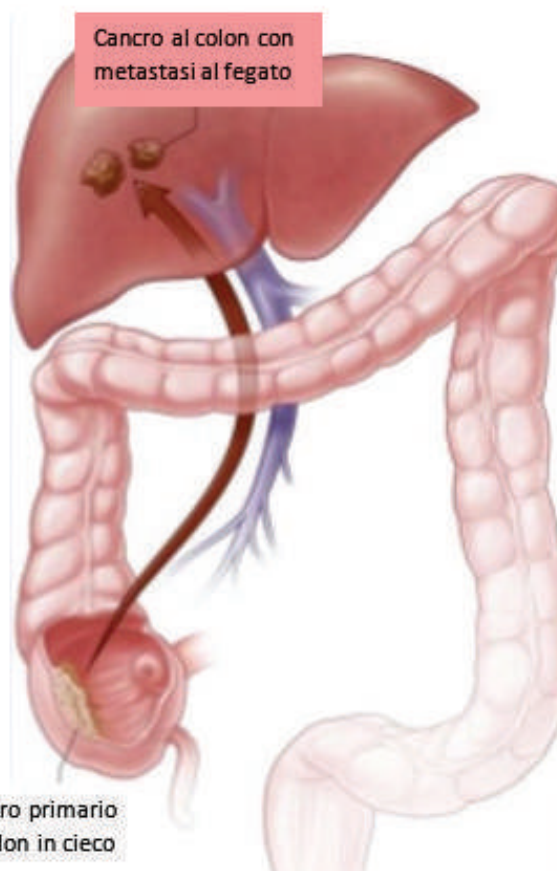
La forma più comune è il **carcinoma epatocellulare o epatocarcinoma** (spesso abbreviato con la sigla HCC) che, nel caso specifico, origina dagli epatociti. **Più rari sono i colangiocarcinomi o carcinomi delle vie biliari** che originano dalle cellule di rivestimento delle vie biliari. Non è infrequente 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.

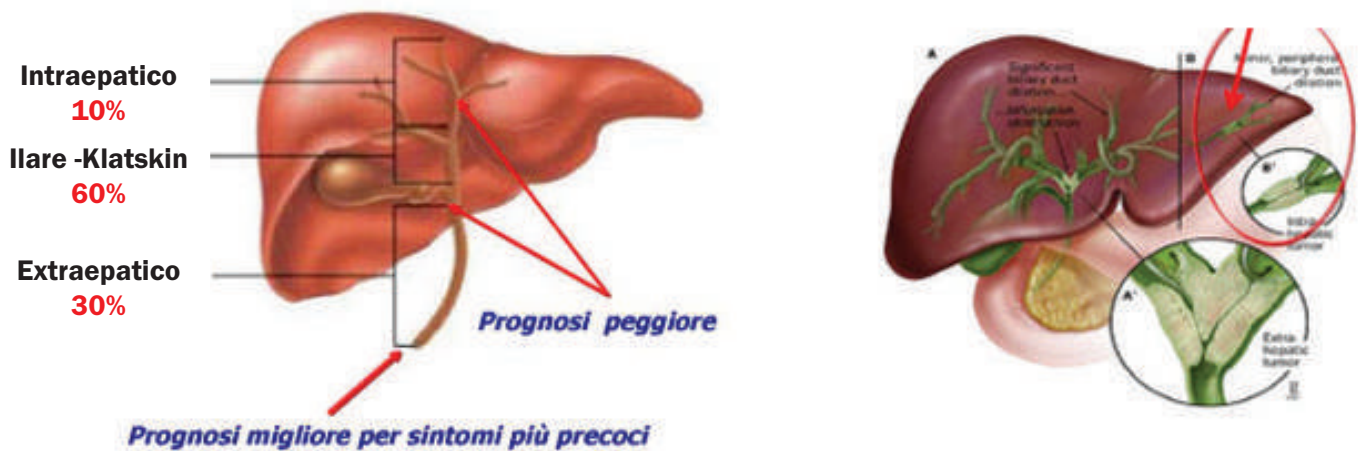
Da tali sedi/organismi lontani (es. l'intestino, il pancreas, lo stomaco, la mammella etc.), i tumori secondari "arrivano" al fegato per effetto della metastatizzazione del tumore di origine, ovvero per effetto del passaggio di cellule tumorali del tumore primitivo nel sangue o nella linfa.

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

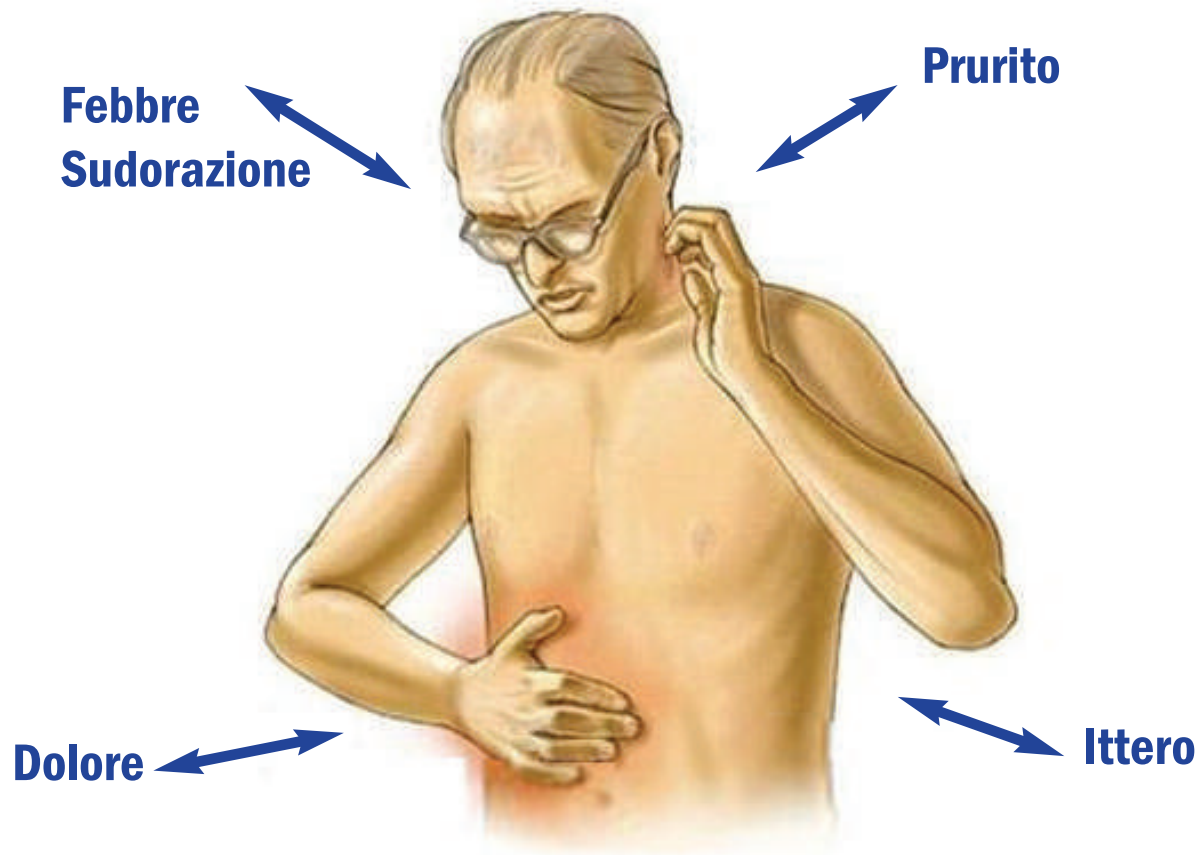
Colangiocarcinoma della confluenza dei dotti biliari (Tumore di Klatskin)

Figura 1: a sinistra, sedi di insorgenza del colangiocarcinoma e loro frequenza relativa; a destra, rappresentazione della sede di insorgenza del carcinoma e i dotti biliari.

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

- a) 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;
- b) tumori extraepatici** nascono dalle porzioni della via biliare che decorrono fuori dal fegato e da esso portano la bile sino all'intestino;
- c) 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.

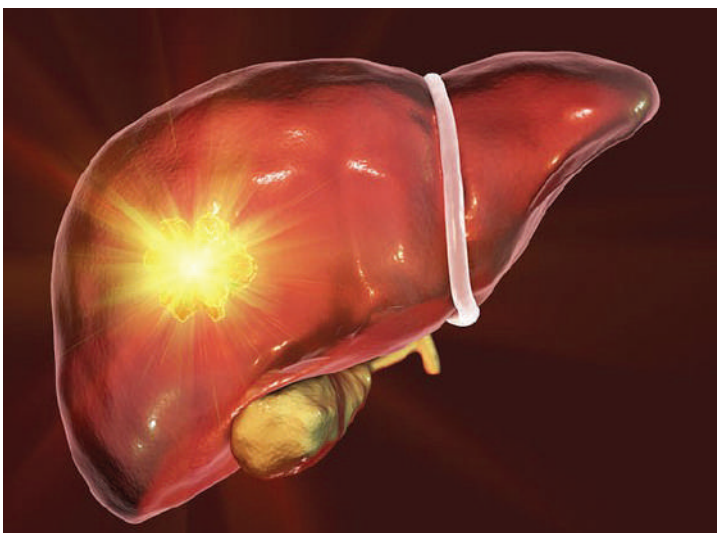


Sintomi associati alle forme di colangiocarcinoma che causano ostruzione dello scarico biliare

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).

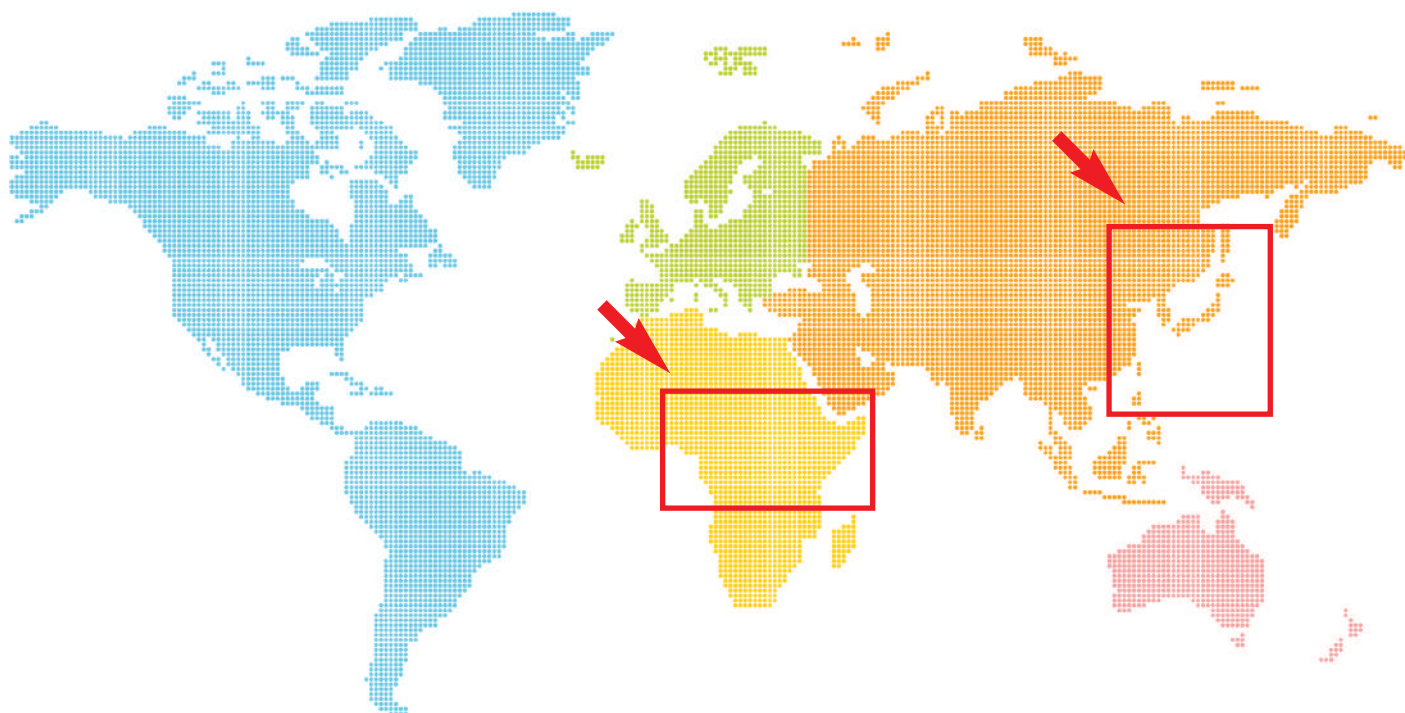
La storia naturale del tumore epatico parte generalmente da un danno cronico del fegato di tipo infiammatorio (ad esempio per una epatite, o per l'assunzione cronica di alcool o per alterazioni metaboliche mai limitate).

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. Rappresenta tuttavia la terza causa di mortalità nel mondo tra i tumori maligni.**

L'incidenza annuale nel mondo (numero di individui che vengono colpiti dalla malattia) è stimata attorno a poco meno di 1.000.000 di casi, con ampia variabilità a seconda dell'area geografica. A dimostrazione della sua prognosi, spesso infausta, la mortalità annuale è molto vicina alla sua incidenza. Alcune regioni del sud-est asiatico e 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 che sono molto diffuse in queste zone.

L'Italia, pur essendo situata in una delle aree europee con maggiore incidenza di questa malattia, presenta un rischio intermedio. Attualmente, oltre 30.000 persone in Italia hanno una diagnosi di carcinoma epatocellulare (HCC), che è la quinta causa di morte per cancro tra gli uomini di tutte le età (7%) e la terza causa di morte tra coloro che hanno tra i 50 e i 69 anni.



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.

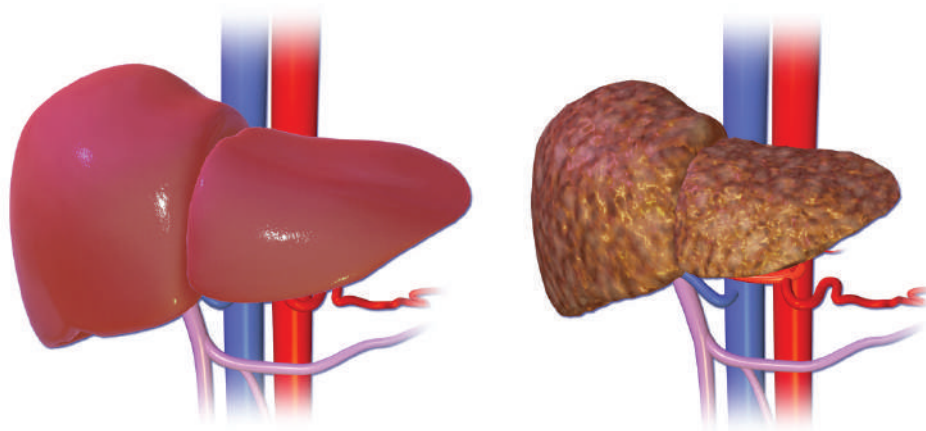
Nelle fasi avanzate e meno curabili si possono manifestare sintomi evidenti come il dolore al fianco destro, la perdita di peso e la stanchezza. L'ittero (il colore giallo di cute e di mucose) è in genere espressione dello scompenso epatico, oltre che della progressione severa del tumore. Il dolore alle 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, o con malattia metabolica steatosica del fegato (MASLD). 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.

Un recente studio italiano su una coorte di quasi 7.000 pazienti con HCC ha dimostrato che attualmente circa il 30% degli HCC insorgono su una epatopatia metabolica pura in Italia, e che questa eziologia sta superando l'epatite C come principale causa di HCC⁶. Un secondo studio italiano realizzato su oltre 13.000 pazienti inseriti in lista d'attesa per trapianto di fegato in Italia dal 2012 al 2022, dimostra anch'esso come l'HCC su epatopatia metabolica sia già diventato la principale indicazione al trapianto per HCC in Italia⁷.



Fegato sano

Fegato cirrotico

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 che possono essere precipitanti nell'evoluzione epatite cronica - cirrosi - HCC e che 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).

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 (?)

Tabella 1: riepilogo dei fattori che influenzano la progressione ad HCC nei soggetti con infezione da HBV e cirrosi dovuta ad 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 anomalo di glicogeno). Oltre all'abuso di alcool, che come si è detto è sempre più frequente, anche 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.).

Rischio di sviluppare HCC

Quali persone sono a maggior rischio di sviluppare l'HCC?

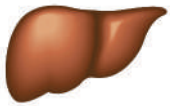
Come detto, **le persone a maggior rischio di sviluppare un epatocarcinoma sono i soggetti con una cirrosi epatica**, con rischi leggermente differenti a seconda della patologia che ha determinato la cirrosi stessa.

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 2: 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 scempenso indica cirrosi con punteggio Child-Pugh >7

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 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.

TAC: assieme alla RMN rappresenta **la migliore tecnica oggi disponibile per la diagnosi e per la stadiazione dell'HCC.**

È in grado di 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.



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.

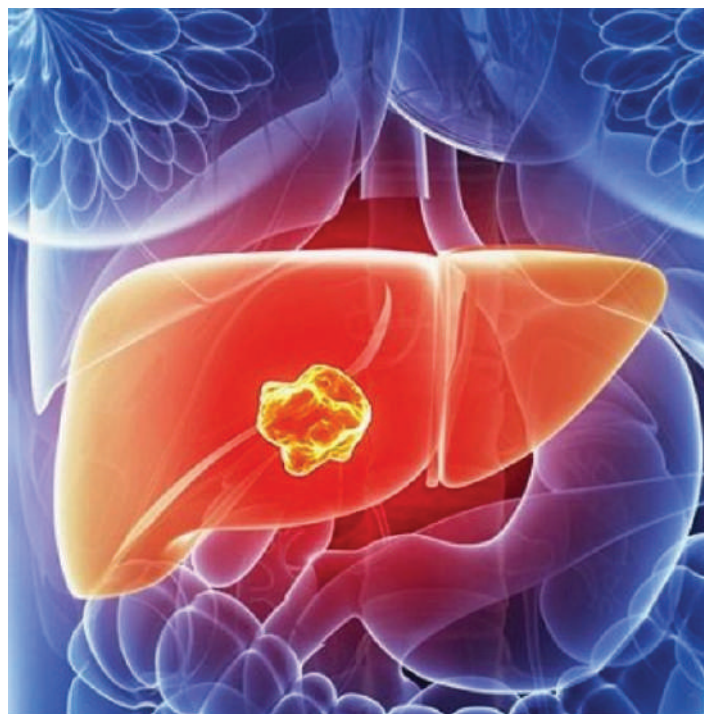
Stadiazione dell'HCC

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, nonché dalle condizioni generali del paziente (presenza di comorbidità e performance status).

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 sistema di stadiazione più usato 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.

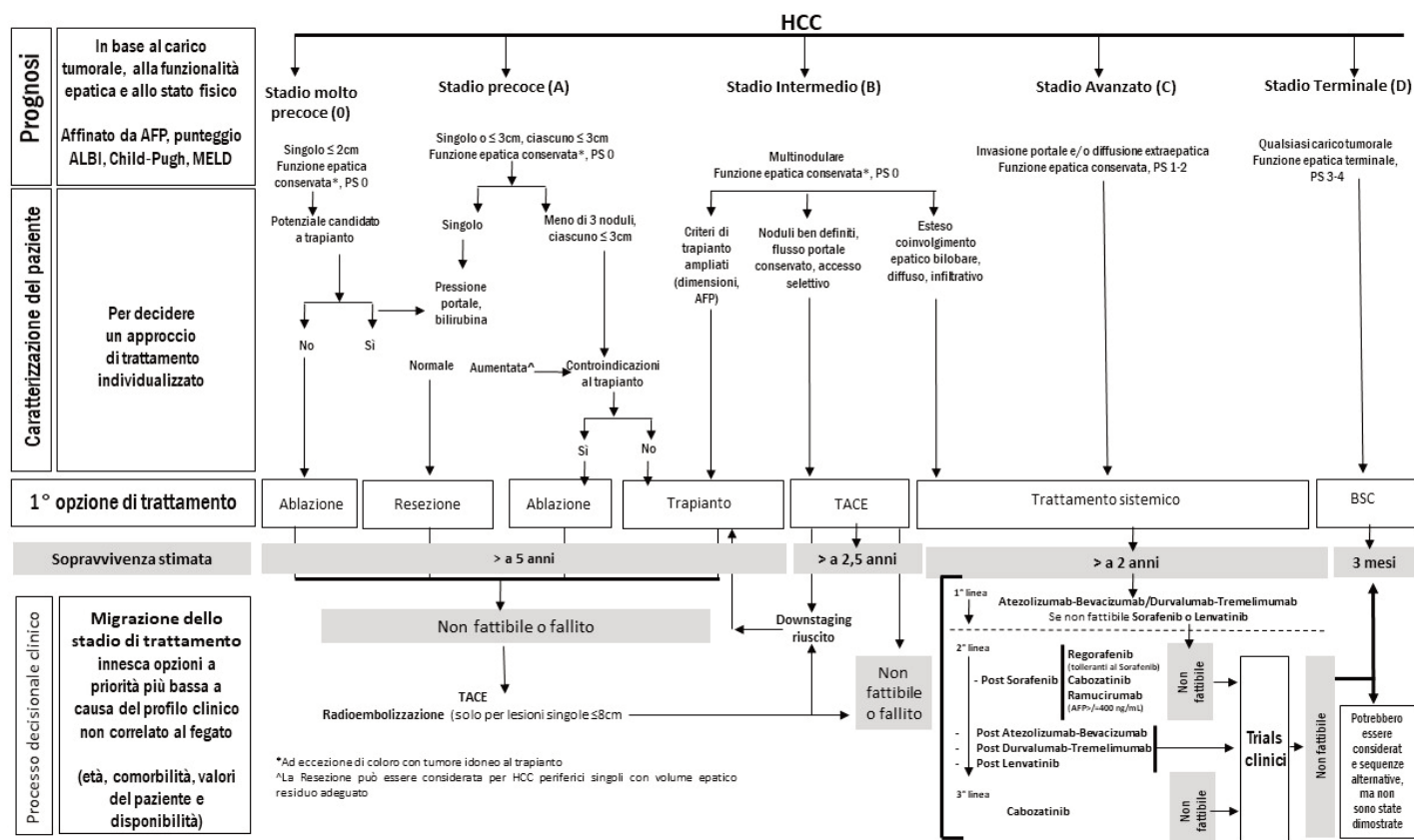


Figura 3: Stadiazione BCLC e strategia di trattamento nel 2022. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update 2022, Maria Reig et al. - J. Hepatology marzo 2022⁸

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 tra resecabili o trapiantabili e non resecabili e non 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.

Un concetto che sta prendendo sempre più piede in Italia, ma anche a livello internazionale, è quello della gerarchia terapeutica multiparametrica^{9,10}.

Tale concetto mette il paziente al centro della decisione terapeutica cercando di fornirgli sempre la terapia in grado di garantire il maggior beneficio di sopravvivenza.

Le opzioni terapeutiche vengono quindi assegnate a ciascun paziente in modo gerarchico dal trapianto alla sola terapia di supporto (trapianto > resezione mini-invasiva > resezione open > ablazione percutanea > ablazione laparoscopica > terapie intra arteriose > terapia sistemica > terapia di supporto), indipendentemente dallo stadio tumorale evitando quindi il rischio di "sotto-trattare" il paziente.

Per ogni possibile opzione terapeutica, tuttavia, vengono analizzati tutti i parametri che potrebbero rappresentare delle controindicazioni relative alla terapia stessa. Questa evita il rischio di “sopra-trattare” i pazienti stessi, cioè applicare rapporti rischio-beneficio non appropriati.

La pratica clinica è già basata su tali elementi di valutazione, in grado di consentire una valutazione complessiva del paziente, al fine di definire, nel singolo caso, il miglior trattamento disponibile. In una recente “policy review” pubblicata su Lancet Oncology, è stata tuttavia proposta la schematizzazione di tali concetti in un dettagliato schema decisionale (vedi Figura 3).

Questo schema vuole rappresentare una guida alla migliore scelta terapeutica per ciascun paziente con HCC, non dimenticando però una premessa fondamentale. Affinché tale schema funzioni adeguatamente, è fondamentale che questo venga utilizzato da un team multidisciplinare in cui siano presenti “tutte” le figure professionali necessarie (chirurgo dei trapianti, chirurgo epatobiliare, epatologo, radiologo interventista, oncologo), e che queste figure siano realmente “esperte”, cioè con una adeguata esperienza nella gestione di questa patologia ed in grado di garantire tutte le opzioni terapeutiche disponibili.

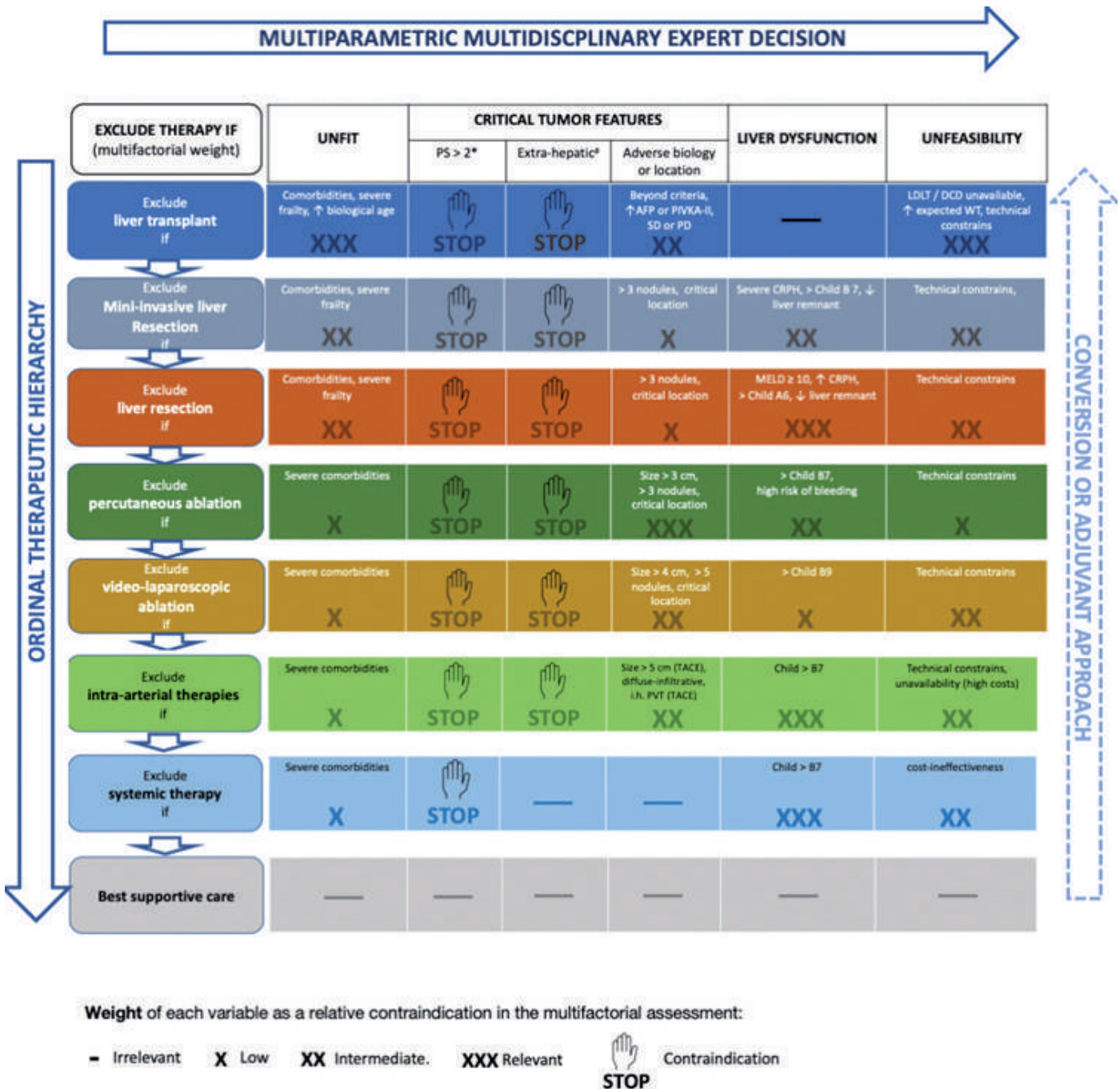


Figura 4: schema della Gerarchia Terapeutica Multiparametrica

Monitoraggio dell'epatocarcinoma

Quali esami sono necessari per il monitoraggio dell'HCC e con quale frequenza?

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

Tabella 3: principali differenze tra i portatori di infezione cronica da HBV e le altre forme di epatopatia non-HBV relativamente al rischio di sviluppare HCC

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

Tabella 4: interpretazione sigle di classificazione della neoplasia epatica

Il monitoraggio riveste un'importanza fondamentale, a partire da quello in soggetti con fattori di rischio noti.

In particolare possiamo distinguere 3 casi principali:

1. *monitoraggio in soggetti con cirrosi epatica*
2. *monitoraggio in soggetti con diagnosi di formazioni nodulari al fegato*
3. *monitoraggio di soggetti post intervento e/o terapia per tumore epatico*

Monitoraggio in soggetti con cirrosi epatica

La sorveglianza per epatocarcinoma (HCC) deve essere effettuata in quanto costo-efficace nelle seguenti categorie di 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 epatite cronica da HBV o HCV e fibrosi epatica \geq F3 Metavir (o \geq 10 Kpa all'Elastografia [Fibroscan]);
- pazienti con epatite cronica HCV, trattati con successo (viremia negativa a 6 mesi dal termine del trattamento), ma appartenenti a una delle categorie sopra elencate prima dell'inizio del trattamento.

La sorveglianza deve basarsi sull'impiego di:

- ecografia epatica ripetuta ogni 6 mesi^{1,4}. L'ecografia dovrebbe essere eseguita sempre da un operatore Medico esperto di Ecografia epatica con tecnologie possibilmente avanzate;
- il dosaggio ematico dell'alfa-fetoproteina (AFP) non è raccomandato come test efficace per la sorveglianza^{1,4}.

Monitoraggio in soggetti con diagnosi di formazioni nodulari al fegato

In presenza di formazioni nodulari di natura benigna, il monitoraggio del paziente deve proseguire analogamente a quello del paziente con fattori di rischio (ad es. cirrosi) con una valutazione ecografica semestrale. In ogni caso, sarà il medico specialista a valutare, caso per caso, l'eventuale necessità di un monitoraggio con cadenza minore (anche trimestrale).

Monitoraggio di soggetti post intervento e/o terapia per tumore epatico

Occorre valutare il grado di attività residua:

- Il dosaggio dell'alfa-fetoproteina, benchè di impiego routinario, riveste generalmente solo un'utilità marginale: in molti casi può risultare nei limiti di norma già prima del trattamento, in altri può diminuire anche in caso di necrosi solo parziale della neoplasia.
- I prelievi bioptici sono generalmente poco sensibili anche quando ottenuti con biopsie multiple. Nelle procedure di ablazione termica sono possibili falsi positivi legati ad aree di apoptosi: in tali casi è necessario uno studio cito-istologico con colorazioni vitali.
- Gli esami di diagnostica per immagini costituiscono il punto di riferimento imprescindibile per la valutazione della risposta terapeutica. Il protocollo di studio varia in funzione del tipo di trattamento.

Inoltre, è essenziale la valutazione delle recidive.

La valutazione è mirata sia a rilevare la ripresa di attività della lesione trattata (recidiva locale) sia ad identificare lesioni neoplastiche di nuova insorgenza in altri segmenti epatici.

- Il dosaggio della AFP è di notevole utilità diagnostica se erano presenti valori elevati prima del trattamento e deve essere effettuato ad intervalli di 3-4 mesi. Data la insufficiente sensibilità di questo test, è tuttavia indispensabile l'integrazione con metodiche per immagine.
- Il protocollo di diagnostica per immagini deve prevedere almeno un esame ecografico (eventualmente integrato da studio color-power Doppler) ogni 3-4 mesi ed uno studio con TC spirale (con acquisizioni in fase arteriosa ed in fase portale) o RM dinamica ogni 6-8 mesi. Nel caso di lesioni multiple, specialmente se trattate con chemioembolizzazione, l'indagine ecografica può peraltro risultare difficoltosa: in questi casi può essere preferibile un controllo con TC o RM ad intervalli di 3-4 mesi.

Quali caratteristiche devono avere i centri di cura qualificati per la presa in carico dei pazienti con 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 stadi 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.



Molte terapie come la *termoablazione a radiofrequenza o microonde* e 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.

L'importanza di un team Multi Disciplinare nella diagnosi, gestione e trattamento/terapia dell'HCC.

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 esser eseguite con le **tecniche più moderne e le attrezzature di ultima generazione e comunque in numero di numerose 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 una 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. L'associazione EpaC ha cercato di reperire informazioni e verificarle proprio relativamente ai centri per la gestione dell'epatocarcinoma a 360°; i risultati della ricerca hanno prodotto una mappa con gli elenchi dei centri regionali che si occupano della presa in carico dei pazienti con Tumore del Fegato.

La mappa, è in continua evoluzione ed aggiornamento ed è consultabile all'indirizzo www.tumorefegato.it/dove-curarsi



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:

- **Trapianto di Fegato**
- **Resezione epatica (asportazione chirurgica del tumore)**
- **Terapie loco-regionali interventistiche sul tumore**
 - **Termoablazione**
 - **Alcolizzazione**
 - **Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)**
 - **Radioembolizzazione transarteriosa (TARE o SIRT: radioterapia interna selettiva)**
- **Terapie sistemiche**

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 reseccabile e in molti casi anche per quello reseccabile, 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 in seguito.

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 organo 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)

Nonostante la loro importanza storica, attualmente la maggior parte dei centri trapianto in Italia e nel Mondo utilizza criteri di selezione meno restrittivi e ben validati in letteratura in grado di garantire il trapianto anche a pazienti con HCC in stadio intermedio e quindi oltre i Criteri di Milano.

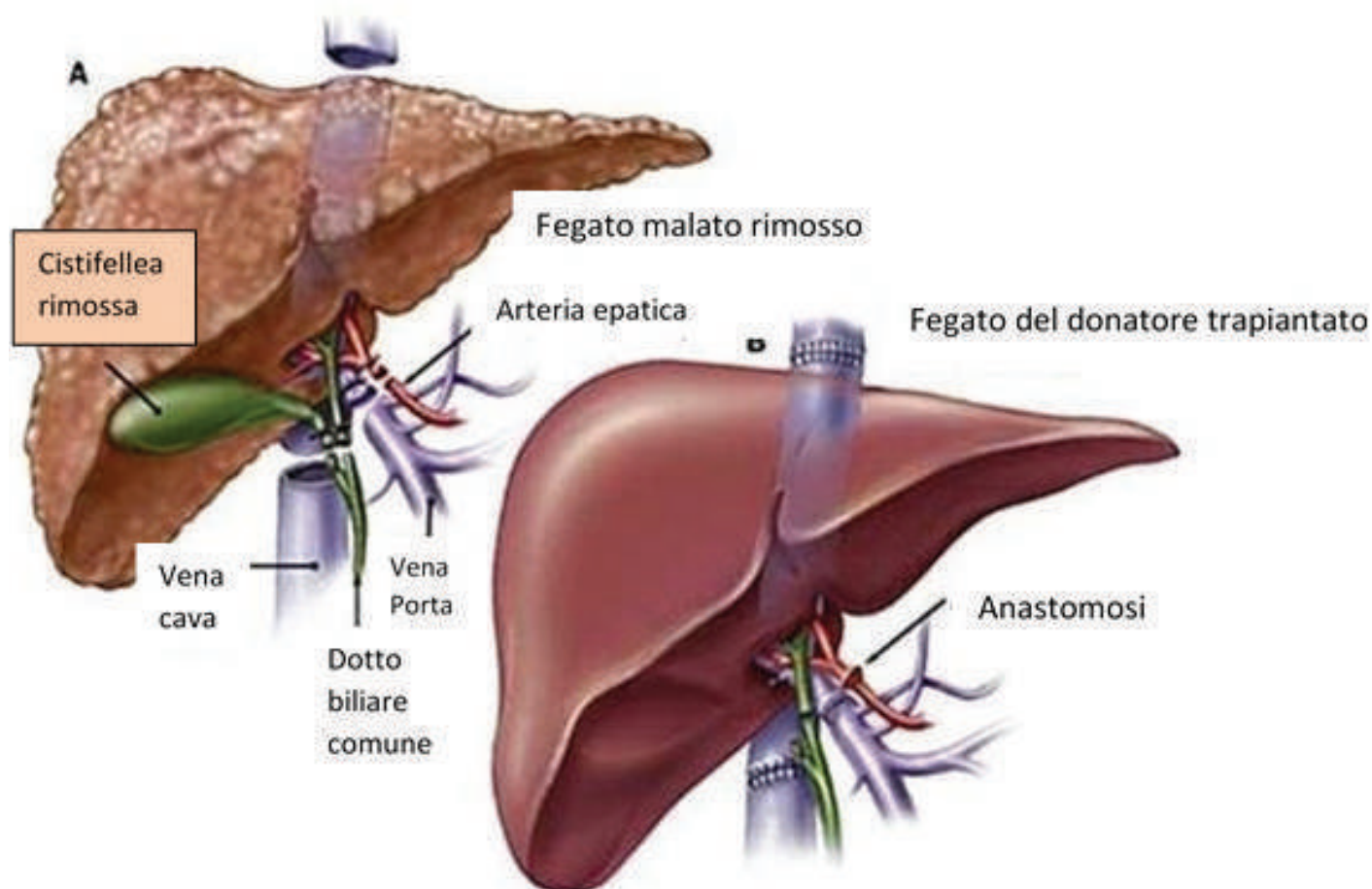


Figura 5: Schema del trapianto di fegato (le "anastomosi" illustrate sono i punti di ricongiunzione delle varie strutture di fegato donato alle varie sedi anatomiche presenti nel paziente ricevente: vena porta, arteria epatica, vena cava e dotto biliare)

Oltre all'uso di criteri estesi validati, è possibile garantire il trapianto a paziente con tumori più avanzati anche quando questi rispondono bene a terapie locali e sistemiche anti-tumorali (controllo biologico del tumore). Questa strategia è nota con il nome inglese di **“downstaging”** (in italiano: “retro-stadiazione”). Il concetto di downstaging è ormai una realtà diffusa in tutti i centri trapianto ed è parte integrante sia delle linee guida nazionali che internazionali.

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. Anche le nuove terapie sistemiche che includono la immunoterapia, da sole o in associazione alle terapie locali, stanno trovando una applicazione sempre più ampia come strategia di downstaging. Se queste terapie applicate in varie fasi ottengono un controllo biologico del tumore, i risultati di un successivo trapianto sono talvolta paragonabili a quelli dei pazienti trapiantati per un tumore all'interno dei Criteri di Milano, e comunque sempre enormemente migliori rispetto ai pazienti che non hanno la possibilità di essere trapiantati (principio del beneficio trapiantologico).

In base alle linee guida Italiane relative al trapianto ed alla gestione dell'HCC, la indicazione al trapianto e la priorità in lista dei pazienti dovrebbe essere basato sul principio del “beneficio trapiantologico”, cioè al guadagno di sopravvivenza che il trapianto riesce a garantire rispetto alla miglior alternativa terapeutica per ciascun paziente ^{11,12}.

In base a tale principio, i pazienti con HCC a più alto beneficio sono quelli con HCC su cirrosi scompensata, perché per questi pazienti in genere non è possibile applicare nessuna terapia alternativa contro il tumore. Al secondo posto in termini di beneficio, vengono i pazienti con tumore in stadio intermedio, cioè fuori dai criteri di Milano, perché per questi pazienti in genere sono proponibili solo terapie ad intento palliativo come quelle intra-arteriose o sistemiche. I pazienti a più basso beneficio trapiantologico sono proprio quelli in stadio precoce o molto precoce, cioè all'interno dei criteri di Milano, perché per questi pazienti sono spesso disponibili terapie potenzialmente radicali in alternativa al trapianto. In questi pazienti di solito il trapianto viene proposto come seconda linea terapeutica in caso di recidiva del tumore o di scompenso della cirrosi.

Bisogna però precisare che negli ultimi anni stiamo assistendo ad un aumento costante della risorsa di donazione, che oggi garantisce più di 1700 trapianti ogni anno in Italia.

Questo è stato possibile soprattutto grazie all'introduzione e diffusione anche in Italia, della donazione a cuore fermo e all'uso delle macchine da perfusione. Alla luce di questa maggiore disponibilità è possibile che nei prossimi anni si dia maggior spazio al trapianto anche per pazienti con HCC a più basso beneficio, come ad esempio i pazienti che hanno come alternativa una resezione o l'ablazione.

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
- 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, ma molto dipende dallo stato di salute generale, oltre alla disfunzione epatica. Tale limite anagrafico tuttavia viene sempre più oltrepassato in alcuni centri che danno maggior importanza all'età “biologica” del paziente rispetto a quella “anagrafica”.

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.

Resezione epatica (asportazione chirurgica del tumore)

L'intervento chirurgico è il trattamento di scelta per l'HCC, dopo il trapianto di fegato. 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. Vi sono sempre più evidenze che la chirurgia mini-invasiva offra dei chiari vantaggi nel paziente cirrotico sia in termini di ampliamento delle indicazioni (possibilità di operare pazienti con funzione epatica un po' più compromessa) che di vantaggio di sopravvivenza a medio lungo termine.

Per tale motivo la resezione mini-invasiva è considerata "gerarchicamente superiore" rispetto alla chirurgia open nello schema della gerarchia terapeutica multiparametrica (vedi Figura 6). Per lo stesso motivo, è fondamentale che questa opzione terapeutica sia sempre disponibile e sempre valutata preferenzialmente all'interno dei meeting multidisciplinari.

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 oppure al termine di altre cure non-chirurgiche che abbiano permesso una riduzione del volume tumorale e/o un suo migliore isolamento tecnico.

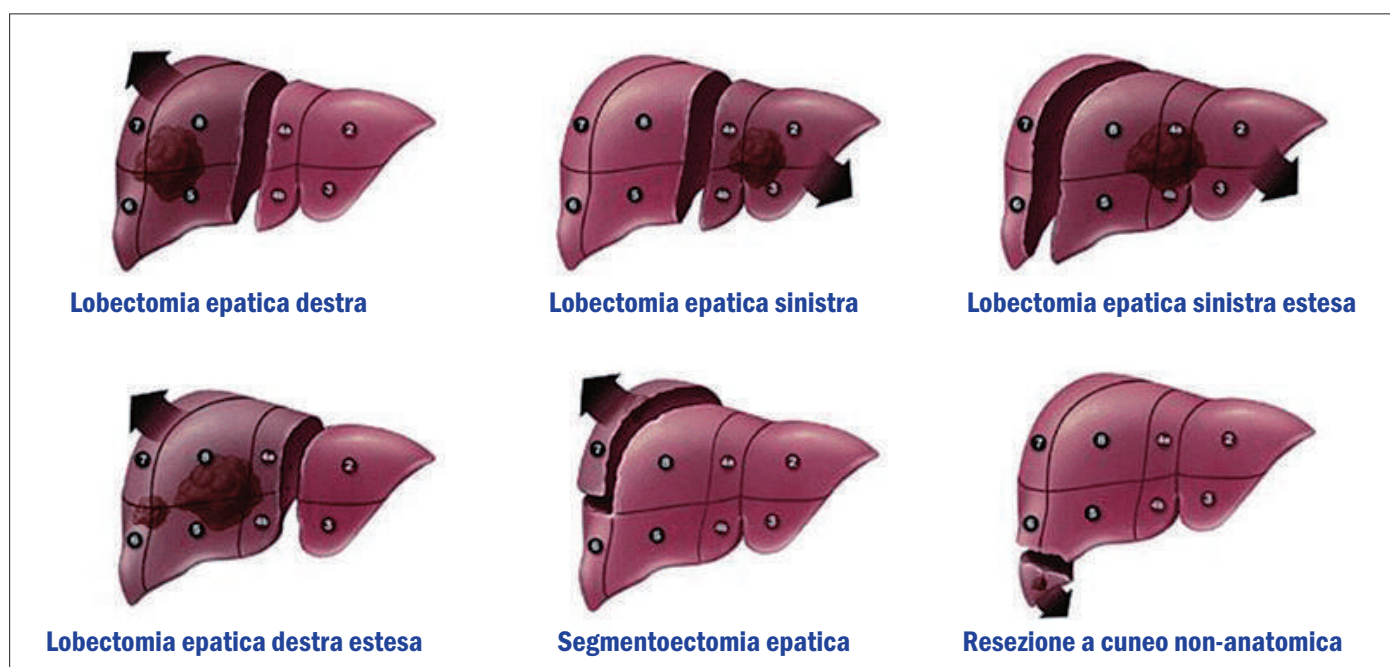


Figura 6: Rappresentazione schematica delle principali forme di resezione epatica

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 rappresenta in genere una controindicazione all'intervento chirurgico di resezione.

Terapie loco-regionali interventistiche sul tumore

Nei casi in cui l'intervento chirurgico di resezione del tumore non sia indicato o non sia tecnicamente eseguibile, esiste la possibilità di eseguire "trattamenti loco-regionali" ovvero trattamenti non strettamente chirurgici ma diretti comunque alla distruzione del tumore 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 loro localizzazione all'interno del fegato, 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 e quando questo non sia 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 portalici e biliari).

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 rischio 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 posso 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.

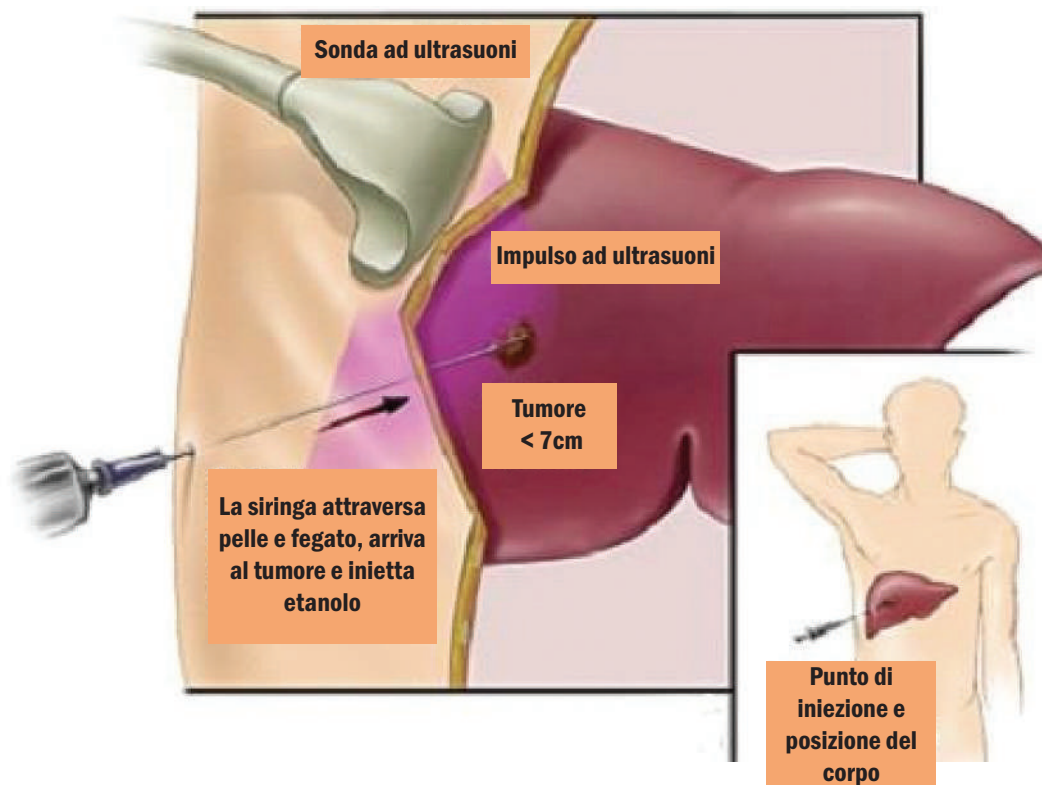


Figura 7: rappresentazione schematica della procedura di alcoolizzazione del tumore epatico

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 nutrimenti 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 ultrasellettiva**). 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.

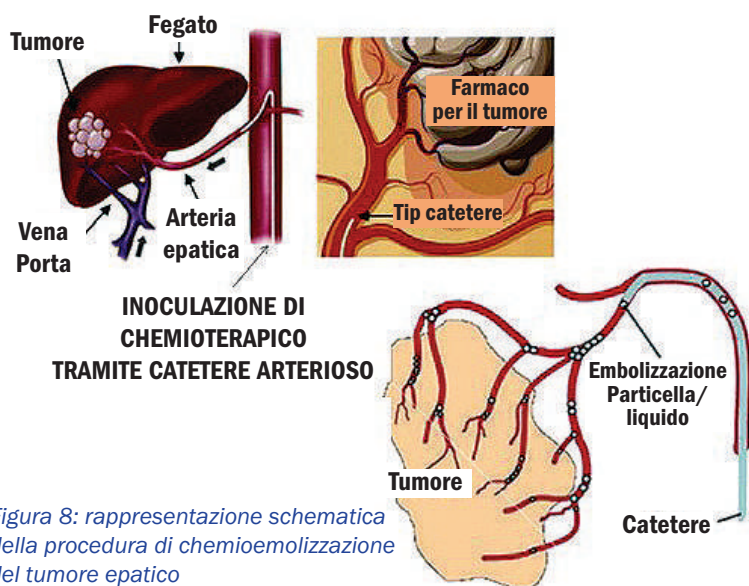


Figura 8: rappresentazione schematica della procedura di chemoembolizzazione del tumore epatico

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 studi in via di pubblicazione hanno recentemente dimostrato che la TACE ha un effetto migliorativo su alcuni farmaci da somministrare per via sistemica (inibitori della tirosino-kinasi o immunoterapici) e viceversa.

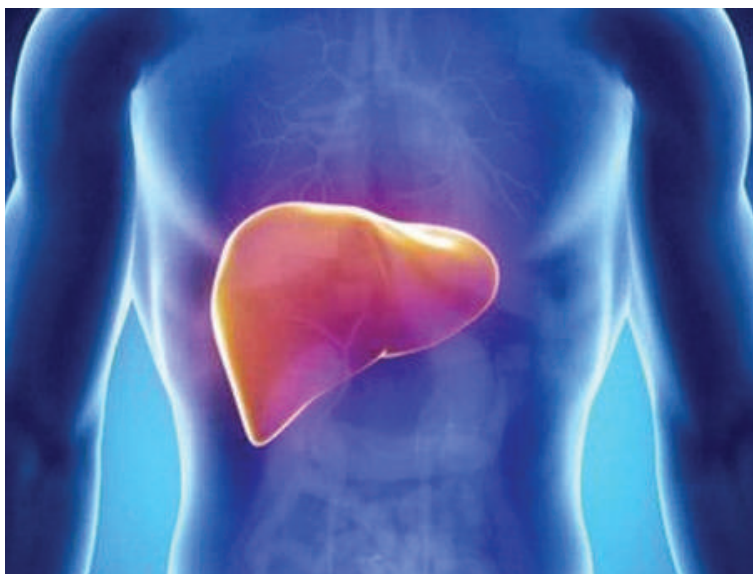
Radioembolizzazione transarteriosa (TARE o SIRT: radioterapia interna selettiva)

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 microsferine 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 irradiano 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.

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.

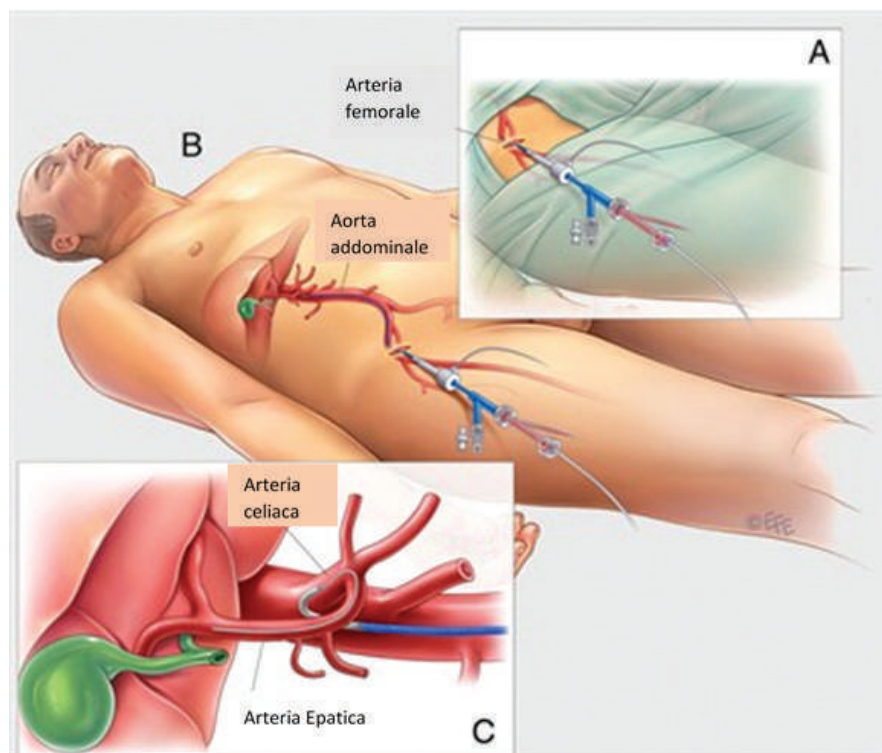


Figura 9: A) preparazione della sede di puntura dell'arteria femorale; B) percorso del catetere all'interno dell'organismo (procedura eseguita in anestesia locale); C) posizionamento del macro-catetere nell'arteria che veicola il sangue al fegato e al tumore

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 familiari 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.

OPZIONE DI TRATTAMENTO/INTERVENTO	IN COSA CONSISTE
Resezione epatica	Asportazione della parte del fegato interessato da HCC
TERAPIE LOCO-REGIONALI	Chemioembolizzazione (TACE) Iniezione di embolizzanti per bloccare il flusso di sangue nelle zone del tumore
	Radioembolizzazione (TARE) Veicola isotopi radioattivi che portano radiazioni ionizzanti alle cellule tumorali
	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
	Alcolizzazione Iniezione diretta nel tumore di etanolo che, a contatto con le cellule tumorali, ne provoca la disidratazione

Tabella 5: tabella riassuntiva delle terapie locoregionali e della loro azione.

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

Negli stadi più avanzati dell'epatocarcinoma (HCC), non sottoponibile a terapie curative (trapianto, resezione epatica o ablazione) e non sottoponibile 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.

Negli stadi 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 circa 17 anni con l'introduzione di un farmaco inibitore della multichinasi, ma solo negli ultimi anni a questo farmaco si sono aggiunte altre valide alternative terapeutiche. Come per gli altri tipi di terapia, la concomitante presenza della cirrosi in poco più del 90% dei casi di HCC ha reso di difficile (e spesso pericolosa) l'applicabilità degli 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 (*chemioresistenza*). L'introduzione nella pratica clinica di categorie nuove di farmaci (*es. gli inibitori multichinasici*) 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:** utilizzo come terapie di primo approccio;
- **terapie di seconda linea e di terza linea:** da utilizzare laddove le terapie di prima linea non hanno prodotto benefici misurabili.

Come funzionano le terapie farmacologiche

Le sostanze chemioterapiche utilizzate in oncologia cercano di impedire o rallentare la moltiplicazione cellulare, agendo sui meccanismi legati a questo processo, e così facendo eliminano le cellule cancerose inducendone la morte (azione citotossica). Le cellule tumorali, infatti, si riproducono molto più rapidamente di quelle normali, per cui l'effetto della chemioterapia si fa sentire soprattutto sui tumori che crescono velocemente, perché è in grado di bloccarne o rallentarne lo sviluppo fino a ridurne il volume.

Tuttavia, la terapia ha effetti anche su alcuni tipi di cellule sane soggette a rapida replicazione (come le cellule dei bulbi piliferi, del sangue e quelle che rivestono le mucose dell'apparato digerente): è questo il motivo per cui si verificano spesso perdita di capelli, anemia e calo delle difese immunitarie, vomito, diarrea e infiammazione o infezione della bocca che, a volte, preoccupano i pazienti più della malattia stessa.

È bene precisare che i farmaci chemioterapici sono cambiati nel tempo e oggi sono più efficaci e meno tossici rispetto al passato. Gli effetti collaterali variano in base al tipo, alla dose, alla modalità di somministrazione e, inoltre, possono essere contrastati, come nel caso di nausea e vomito, da trattamenti complementari definite terapie di supporto o ancillari.

La scelta di sottoporre un paziente a chemioterapia può avere obiettivi differenti:

- eliminare definitivamente la malattia, nel caso di tumori molto sensibili a questi trattamenti;
- ridurre il volume della massa tumorale prima di un'operazione chirurgica o prima della radioterapia;
- prevenire un'eventuale ricaduta **dopo un intervento chirurgico o la radioterapia, eliminando cellule tumorali che possono essersi staccate dal tumore e diffuse in altre parti del corpo;**
- prolungare la sopravvivenza o ritardare la progressione della malattia **quando questa non può essere eliminata del tutto;**
- alleviare i sintomi provocati dalla massa tumorale **quando questa non si può asportare chirurgicamente.**

I medici valutano l'opportunità di sottoporre un paziente a chemioterapia in base a diversi fattori:

- il tipo di tumore, più o meno sensibile a queste cure;
- la sede in cui il tumore si è presentato la prima volta;
- l'aspetto delle cellule tumorali osservate al microscopio, cioè il grado di severità del cancro;
- la diffusione della malattia all'interno dell'organismo a partire dal punto in cui si è sviluppata, cioè lo stadio di evoluzione del cancro;
- le condizioni generali del paziente.

In considerazione di tutti questi criteri e sulla base delle linee guida e dei protocolli definiti a livello internazionale sulla base di evidenze scientifiche, i medici stabiliscono la tipologia, le modalità e le tempistiche della chemioterapia. In questo modo si punta a stabilire la migliore strategia terapeutica per il singolo paziente.

La diagnosi di tumore non comporta automaticamente l'inizio di una terapia farmacologica, anche perché va sempre valutato il rapporto rischi-benefici attesi.

La chemioterapia può spesso utilizzare non un singolo farmaco, ma più molecole in combinazione con l'obiettivo di attaccare le cellule tumorali contemporaneamente su diversi meccanismi essenziali per la loro replicazione. Gli schemi di chemioterapia sono chiamati con acronimi formati dalle iniziali dei medicinali utilizzati.

In generale si può affermare che, pur in presenza di linee guida generali, non esiste una terapia sempre adatta o sempre da eseguire nelle stesse modalità per tutti i pazienti, ma piuttosto che, nell'ambito delle linee guida, il medico sceglie lo schema più adatto per ottenere il miglior risultato possibile con il minor carico di effetti collaterali. Molto importante da sottolineare ed evidenziare è la disponibilità, sempre maggiore negli ultimi anni, di farmaci a bersaglio molecolare, spesso somministrati in associazione con la chemioterapia.

La chemioterapia viene spesso somministrata in cicli e non in maniera continua, perché, non tutte le cellule sono contemporaneamente in fase di replicazione, ma alcune sono "in fase quiescente" cioè a riposo e per questo tendono a sfuggire all'azione dei farmaci. Ripetendo il trattamento in cicli successivi, invece, le cellule tumorali vengono eliminate via via che entrano nella fase di replicazione.

Per l'HCC tuttavia, come già scritto sopra, non esistono schemi chemioterapici efficaci.

Farmaci di prima linea

Il primo di questi farmaci ad avere ottenuto l'indicazione per il trattamento dell'HCC in fase avanzata è 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 farmaco ha determinato un significativo prolungamento della sopravvivenza globale e del tempo alla progressione di malattia. In termini assoluti, il prolungamento della sopravvivenza mediana ottenuto 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.

Il farmaco 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. 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 e altrettanto efficace: nel 2018 è stato pubblicato lo studio che ha mostrato l'efficacia di 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 alla terapia già disponibile** in termini di sopravvivenza globale. Anche in questo caso, il farmaco 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 la diarrea e tossicità cutanea. Il farmaco in questione è rimborsabile in Italia a partire dal settembre 2019 limitatamente ai pazienti con una buona riserva funzionale epatica (stadio di Child A).

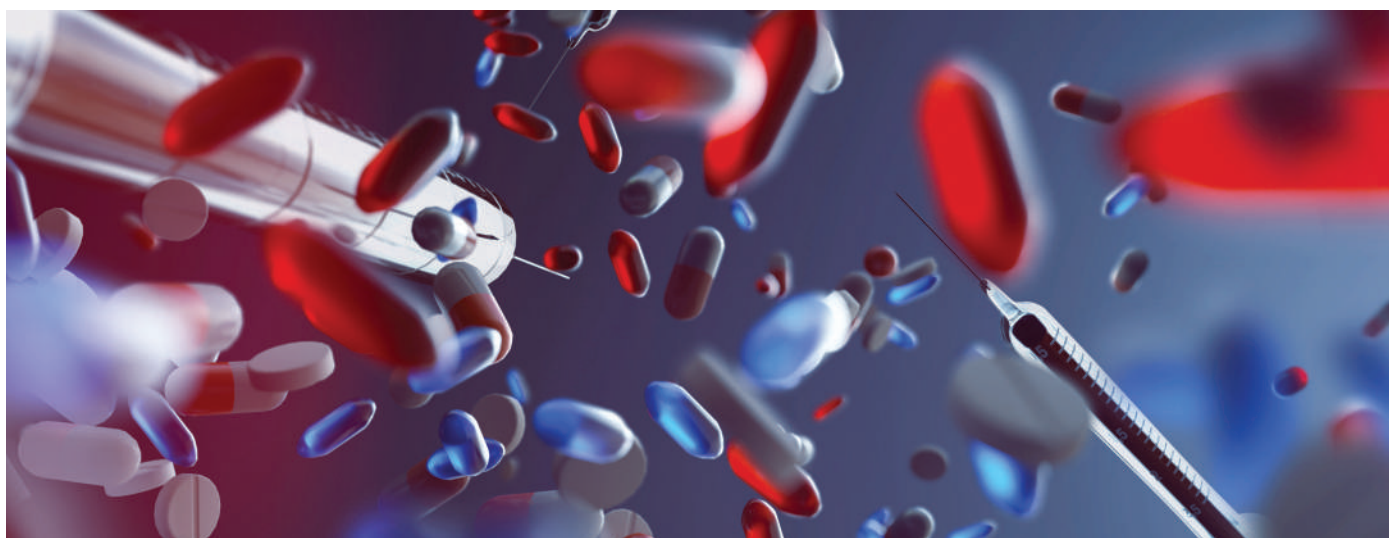
Farmaco - I linea	Modalità di assunzione	Sopravvivenza globale (OS) - Mediana
Inibitore delle multichinasi	ORALE	12,3 mesi
Molecola inibitrice di chinasi multi target	ORALE	13,6 mesi

Tabella 6: tipologia di azione, di assunzione e sopravvivenza globale media delle terapie di prima linea per il trattamento dell'HCC

Oltre alle terapie su descritte, la ricerca negli ultimi anni ha fatto passi in avanti notevoli, portando alla sperimentazione ed approvazione di altre terapie, che hanno dimostrato un significativo beneficio nei pazienti affetti da HCC avanzato rispetto alla terapia con inibitori della multichinasi. 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**. Attualmente sono disponibili in Italia due schemi che includono la immunoterapia nel trattamento dell'HCC. In uno schema il farmaco immunoterapico è associato ad un farmaco inibitore della angiogenesi comunemente utilizzato anche per altre neoplasie. In un secondo schema si associano invece due diversi farmaci immunoterapici.

Gli immunoterapici, a differenza delle molecole di prima e seconda linea sopracitate, 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 autoimmuni (o in terapia con immunosoppressori) le quali rischierebbero di peggiorare significativamente 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 è 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).



Farmaci di seconda linea

I due schemi immunoterapici sono di gran lunga i più utilizzati oggi come farmaci di prima linea. Dopo questi schemi o dopo la molecola inibitrice di chinasi multi target, può essere utilizzato come seconda linea il primo farmaco inibitore della multichinasi.

Esistono poi altri due farmaci di seconda linea (cioè da utilizzare in seguito a progressione del tumore nonostante il trattamento con i farmaci di prima linea).

Il primo ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da HCC in progressione sotto terapia di prima linea, con un guadagno di circa 3 mesi rispetto al placebo (pazienti senza trattamento). La sequenza dei due farmaci 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.

Gli effetti collaterali sono simili a quelli dei farmaci di prima linea, tanto più che il farmaco è esclusivamente indicato in pazienti in progressione tumorale ma ancora tolleranti a terapia farmacologica di prima linea.

Un ulteriore farmaco di seconda linea è una molecola di recente approvazione, indicata nel trattamento dell'epatocarcinoma in stadio avanzato se in progressione nonostante il trattamento di prima linea. Nello studio pubblicato nel 2018, la molecola si è dimostrata capace di incrementare la sopravvivenza mediana di poco più di due mesi rispetto a un placebo.

Quest'ultimo farmaco è stato approvato anche come terapia di terza linea, ovvero dopo fallimento di due precedenti linee di terapia. È quindi giustificato e possibile il suo uso dopo la sequenza di 2 farmaci di prima e seconda linea.

Farmaco - II linea *	
Modalità di assunzione	ORALE
Sopravvivenza globale (OS) - Mediana	10,2 - 10,6 mesi
*In pazienti in progressione tumorale ma ancora tolleranti a terapia di prima linea	

Tabella 7: tipologia di azione, di assunzione e sopravvivenza globale media delle terapie di seconda linea per il trattamento dell'HCC in pazienti in progressione tumorale ma ancora tolleranti a terapia di prima linea.



L'importanza di un'adeguata nutrizione

Uno degli aspetti più trascurati, ma di importanza fondamentale sia in termini assoluti che nella prospettiva del paziente e del caregiver, è quello **dell'alimentazione**, a partire da quella in cirrosi. Molte forme di cancro, inoltre, si associano a una **perdita di peso**, che può anche essere importante: si calcola che fino al 40% dei pazienti oncologici presenti problemi di nutrizione.

La malnutrizione è purtroppo un fenomeno molto pericoloso e diffuso e riguarda più della metà dei malati di cancro: circa l'80% dei pazienti con cancro non ha ricevuto una valutazione nutrizionale dopo l'inizio delle cure, il 71% ha modificato la propria dieta in seguito ai trattamenti e solo il 36% è seguito regolarmente da un nutrizionista o da un dietologo.

Quasi la metà ha inoltre assunto integratori alimentari; di questi, il 16% lo ha fatto senza però alcuna prescrizione medica.

Un aspetto molto importante collegato, inoltre, all'alimentazione è quello della prospettiva del paziente: **molti, spesso per effetto della nausea o della perdita di appetito dovuta alla terapia, collegano il calo di peso o l'alimentarsi di meno a una prognosi infausta, il che crea ansia, portando il paziente a vivere male la sua quotidianità e il rapporto in famiglia.**

Questo fenomeno è legato a vari fattori, tra cui:

- la produzione di talune sostanze ad opera delle cellule tumorali, che inducono **un consumo più rapido di grassi e proteine**, con una conseguente riduzione del peso a parità di calorie introdotte;
- **il malassorbimento delle sostanze nutritive;**
- **le difficoltà di masticazione o di deglutizione** o di **percezione dei sapori** dovute frequentemente alla terapia;
- **la riduzione dell'appetito** legata allo stato di debolezza, depressione, nausea o vomito o difficoltà nella respirazione.

Occorre tuttavia fare il possibile per seguire una dieta bilanciata al fine di:

- *recuperare le forze;*
- *affrontare meglio le terapie;*
- *ottimizzare l'effetto dei farmaci;*
- *combattere le infezioni;*
- *far funzionare al meglio il sistema immunitario.*

Per molti pazienti che stanno lottando contro un tumore epatico, mangiare a sufficienza ed in maniera equilibrata è un vero e proprio sforzo, che richiede anche comprensione e supporto da parte di chi li assiste. Questo è ancor più vero se si pensa alle malattie epatiche di origine metabolica che stanno divenendo sempre più frequenti e che, senza dubbio, rappresentano la sfida di oggi e del domani.

D'altra parte per molti pazienti, specie se oncologici, solo l'idea di mangiare può essere fonte di stress e ansia, così come per i loro cari per i quali la difficoltà a nutrirli può essere molto frustrante.

Nel caso specifico del paziente oncologico, non è solo la chemioterapia a provocare sgradevoli effetti collaterali, ma anche le terapie a bersaglio molecolare, la radioterapia o le conseguenze di un intervento chirurgico possono causare nausea e vomito, stipsi o diarrea e perdita di appetito, inducendo un calo di peso.

La nausea, in particolare, interessa quasi il 70% dei pazienti sottoposti a chemioterapia e rimane uno dei problemi più difficili da gestire nonostante la disponibilità di farmaci che funzionano con molti diversi meccanismi d'azione.

Prima di ricorrere ai medicinali, un aiuto inaspettato può però arrivare proprio dal cibo: sono moltissimi gli accorgimenti che si possono adottare per seguire una dieta il più possibile corretta ed equilibrata, in modo da aiutare l'organismo a rispondere alle cure riducendo al minimo questo e altri effetti collaterali.

Consigli alimentari



Qual è la corretta alimentazione per il tumore al fegato? L'alcool è un fattore di rischio cardine nello sviluppo dell'epatocarcinoma e ciò avviene attraverso gli effetti pro-infiammatori indotti dall'etanolo, che favorisce la progressione verso la fibrosi o cirrosi del fegato. Inoltre l'alcool è collegato al tumore al fegato in modo dipendente dalla dose giornaliera e mostra sinergie con altri fattori di rischio come per esempio i virus ed il diabete.

Un altro aspetto collegato all'alimentazione e tumore al fegato è dato dall'aflatossina B1, un prodotto dei funghi appartenenti al genere *Aspergillus*, che contaminano facilmente i cereali, le noci e le verdure conservate al caldo. Questa tossina produce mutazioni al DNA.

In aggiunta l'accumulo di ferro nel fegato può contribuire allo sviluppo del tumore al fegato. Può avvenire per cause ereditarie come nell'emocromatosi, oppure in seguito al sovraccarico di ferro per cause nutrizionali o infiammatorie, specialmente in caso di eccesso d'alcool.

L'alimentazione deve essere personalizzata da uno specialista sulla base delle analisi, dell'esame istologico, delle terapie pregresse o in atto e delle condizioni generali di salute, perché non esiste una dieta valida per tutti.

Mangiare in modo sano ha la potenzialità di ridurre l'incidenza dell'epatocarcinoma come per esempio dimostrato da coloro che hanno stile alimentare ben aderente alla dieta mediterranea, che è collegata ad un rischio oncologico più basso. Gli studi hanno osservato una riduzione del rischio di sviluppare l'epatocarcinoma quando l'alimentazione è prevalentemente su base vegetale, ma senza andare in carenza di tutti i fabbisogni nutrizionali. In particolare il rischio diminuisce del 8% per ogni etto di frutta e verdura consumato al giorno. Inoltre il consumo di fibre vegetali è protettivo nei confronti del tumore al fegato, così come un buon consumo di pesce e di carne magra. Per quanto riguarda i grassi, invece, è stato osservato che il rischio di epatocarcinoma diminuisce con il consumo di alcuni grassi benefici, in special modo quelli monoinsaturi. D'altra parte i grassi saturi in eccesso sembrano avere ripercussioni sfavorevoli sulla salute del fegato. Infine il caffè è benefico.

Gli studi epidemiologici mostrano un'associazione inversa tra i livelli di vitamina D e l'incidenza di molti tumori. Ciò trova un riscontro anche a livello del ruolo biochimico di questa vitamina-ormone, che mostra un ruolo nello sviluppo e nella progressione del cancro. In merito si assiste ad un rischio minore di epatocarcinoma quando la vitamina D è sufficiente nell'organismo.

Molti nutrienti sono stati collegati al rischio o alla protezione dell'epatocarcinoma.

Parlando di alimentazione e tumore al fegato, quindi, l'obesità contribuisce in modo consistente all'incidenza globale di questo tipo di cancro e ciò avviene tramite fattori sia diretti che indiretti.

Essere in sovrappeso o in obesità costituisce un fattore di rischio aggiuntivo per l'epatocarcinoma in presenza di malattie epatiche legate a stati infettivi o abuso d'alcool aggravandone le conseguenze negative. Senza tralasciare che spesso chi è in condizioni di obesità ha anche il fegato steatosico. Infine il diabete interagisce in modo sinergico con l'obesità nel moltiplicare il rischio di tumore al fegato nei portatori positivi di epatite B o C. Si precisa che il contributo del diabete sul rischio sembra indipendente dal peso e di per sé aumenta la probabilità di sviluppare l'epatocarcinoma di due o tre volte. La perdita di peso rappresenta un aspetto importante in chi soffre di steatosi epatica.

Il tumore al fegato è una patologia grave, che necessita di essere supervisionata da uno specialista.

In caso di cirrosi epatica si sa che nello sviluppo dell'epatocarcinoma avvengono cicli di morte cellulare e di rigenerazione compensatoria, che sono accompagnati da una costante crescita e proliferazione cellulare. D'altra parte, in assenza di una condizione di cirrosi, altri meccanismi importanti possono prendere il sopravvento. Tra questi un fattore molto comune è la resistenza insulinica, che è caratterizzata dal più o meno grave deficit dell'insulina di

svolgere appieno il proprio lavoro. La resistenza insulinica è caratterizzata da un'inflammatione cronica e silente, in particolar modo in condizione di obesità, e promuove la steatosi epatica non alcolica, oltre a poter agire anche come un fattore causale nell'epatocarcinoma.

In aggiunta la resistenza insulinica e la steatosi epatica favoriscono la cancerogenesi promuovendo l'inflammatione del tessuto adiposo, squilibri ormonali, stress ossidativo ed alti livelli di insulina e IGF-1.

D'altro canto, la malnutrizione riveste un'importanza notevole nelle malattie oncologiche e **si stima che un paziente su tre sia malnutrito**. Ciò avviene frequentemente nell'epatocarcinoma, dove si assiste ad un notevole deterioramento della funzionalità del fegato, il quale fisiologicamente presiede ad un alto numero di funzioni tra cui il metabolismo dei nutrienti, degli ormoni (es. estrogeni), la produzione dei sali biliari, la protezione dalle infezioni ed i processi di detossificazione. Ad ogni modo la composizione nutrizionale dei macro e dei micronutrienti (es. vitamina D) può fare la differenza ed influenzare la progressione patologica e la tollerabilità delle terapie.

L'alimentazione può agire positivamente sulle condizioni antecedenti la cancerogenesi e quindi il tumore al fegato, come per esempio attraverso la riduzione della steatosi e dell'inflammatione epatica. Inoltre per chi soffre di cirrosi epatica è fondamentale curare l'alimentazione e la corretta nutrizione dell'organismo, come per esempio per quanto riguarda la qualità proteica. In aggiunta uno stato nutrizionale equilibrato migliora la funzionalità epatica, colma i deficit nutrizionali ed incide positivamente sul decorso clinico. Al fine di prevenire la progressione da steatoepatite a cirrosi o tumore del fegato è pertanto di fondamentale importanza ottimizzare lo stato metabolico.

In conclusione l'alimentazione per il tumore al fegato e la dieta del tumore al fegato agiscono direttamente ed indirettamente sullo sviluppo o sulla prevenzione del cancro attraverso meccanismi molteplici.

Ad ogni modo, considerando i numerosi fattori dietetici e clinici implicati, **è sempre bene rivolgersi ad uno specialista al fine di impostare una terapia nutrizionale equilibrata e adattata sulla persona** (e non standard per tutti). Ciò è sottolineato anche dal fatto che la terapia nutrizionale deve essere ritagliata ad hoc sulla base delle condizioni di salute, del tipo di tumore e deve essere adeguata alle cure effettuate in passato o previste in campo oncologico.

Come associazione pazienti, consapevoli dell'enorme importanza della nutrizione, specie in presenza di cirrosi e HCC, abbiamo deciso di mettere gratuitamente a disposizione di chiunque ne possa avere bisogno, un servizio di consulenza gratuito tramite il quale poter porre quesiti, chiedere informazioni e spiegazioni ad un nutrizionista esperto. Il servizio è disponibile all'indirizzo: www.tumorefegato.it/nutrizionista-risponde.



Diritti del paziente e del caregivers

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



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).

Invalidità 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 oncologia il soggetto richiedente viene chiamato a visita entro 15 giorni dalla domanda.

Portale della disabilità

Il servizio I.N.P.S. consente di facilitare l'accesso a servizi legati a invalidità e cecità civile, sordità, disabilità e handicap.

www.inps.it/it/it/dettaglio-scheda.it.schede-servizio-strumento.schede-aree-tematiche.portale-della-disabilit-.html



Linee guida I.N.P.S. per l'accertamento degli stati invalidanti

https://servizi2.inps.it/docallegati/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 (TARI), 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.

Ad esempio, con una percentuale pari o superiore al 74% (in caso di cirrosi epatica con ipertensione portale) si ha diritto all'erogazione di benefici economici.

Assegno ordinario di invalidità per persone con capacità lavorativa ridotta

L'Assegno ordinario di invalidità è una prestazione economica, erogata a domanda, in favore di coloro la cui capacità lavorativa è ridotta a meno di un terzo a causa di infermità fisica o mentale.

INPS concede l'Assegno ordinario di invalidità ai lavoratori:

dipendenti iscritti all'Assicurazione Generale Obbligatoria;

autonomi (artigiani, commercianti, coltivatori diretti, coloni e mezzadri);

iscritti alla Gestione Separata.

L'Assegno ordinario di invalidità decorre dal primo giorno del mese successivo a quello di presentazione della domanda, se risultano soddisfatti tutti i requisiti richiesti sia sanitari sia amministrativi e ha validità triennale.

Il beneficiario può chiedere la conferma nel semestre precedente la data di scadenza senza soluzione di continuità nel pagamento oppure entro 120 giorni dalla data di scadenza. Dopo tre riconoscimenti consecutivi, l'Assegno di invalidità è confermato automaticamente, salvo le facoltà di revisione.

L'erogazione dell'Assegno è compatibile con lo svolgimento dell'attività lavorativa ma è ridotta nell'importo.

Al compimento dell'età pensionabile e in presenza di tutti i requisiti, l'Assegno ordinario di invalidità viene trasformato d'ufficio in pensione di vecchiaia.

L'importo dell'Assegno di invalidità viene determinato con il sistema di calcolo misto che prevede che una quota sia calcolata con il sistema retributivo e una quota con il sistema contributivo oppure, se il lavoratore ha iniziato l'attività lavorativa dopo il 31 dicembre 1995, con il sistema contributivo.

L'Assegno ha validità triennale, ma può essere rinnovato su richiesta dell'interessato.

Può richiedere l'assegno chi, a causa di infermità o difetto fisico o mentale, abbia la capacità lavorativa ridotta a meno di un terzo e che abbia maturato almeno cinque anni di assicurazione e 260 contributi settimanali (cinque anni di contribuzione) di cui 156 (tre anni di contribuzione) nel quinquennio precedente la data di presentazione della domanda.

Non è richiesta la cessazione dell'attività lavorativa.

Il diritto alla prestazione può essere perfezionato anche con contribuzione estera maturata in Paesi dell'Unione europea o in Paesi extracomunitari convenzionati con l'Italia. In tal caso, l'accertamento del diritto a pensione può essere effettuato con la totalizzazione internazionale dei periodi assicurativi italiani ed esteri. L'importo della pensione, invece, viene calcolato in proporzione ai contributi accreditati nell'assicurazione italiana, secondo il criterio del pro-rata che si applica alle prestazioni in regime internazionale.

La domanda deve essere presentata online all'INPS attraverso il servizio dedicato oppure tramite Patronato.

<https://www.inps.it/it/it/dettaglio-scheda.it.schede-servizio-strumento.schede-servizi.assegno-ordinario-di-invalidit-per-persone-con-capacit-lavorativa-ridotta-50294.assegno-ordinario-di-invalidit-per-persone-con-capacit-lavorativa-ridotta.html>

Assegno mensile di assistenza

L'assegno mensile è una prestazione economica, erogata a domanda, in favore dei soggetti ai quali è stata riconosciuta una riduzione parziale della capacità lavorativa (dal 74% al 99%) e con un reddito inferiore alle soglie previste annualmente dalla legge. L'assegno spetta agli invalidi parziali di età compresa tra i 18 e i 67 anni, con una riduzione della capacità lavorativa compresa tra il 74 e il 99%, che soddisfino i requisiti sanitari e amministrativi previsti dalla legge. L'assegno mensile di assistenza viene corrisposto per 13 mensilità a partire dal primo giorno del mese successivo alla presentazione della domanda o, eccezionalmente, dalla data indicata dalle competenti commissioni sanitarie.

Per l'anno 2024 l'importo dell'assegno è di 333,33 euro. Il limite di reddito personale annuo è pari a 5.725,46 euro.

Ai fini dell'accertamento del requisito reddituale in sede di prima liquidazione si considerano i redditi, soggetti a IRPEF (ex art. 14 septies legge 33/1980), dell'anno in corso dichiarati dall'interessato in via presuntiva. Per gli anni successivi si considerano, per le pensioni, i redditi percepiti nell'anno solare di riferimento, mentre per le altre tipologie di redditi, soggetti a IRPEF (ex art. 14 septies legge 33/1980), gli importi percepiti negli anni precedenti. In condizioni particolari di reddito, l'importo dell'assegno può essere incrementato su base mensile secondo quanto stabilito dalla legge (maggiorazione sociale).

Al compimento dell'età anagrafica per il diritto all'assegno sociale (per il 2023 è 67 anni), l'assegno mensile di assistenza si trasforma in assegno sociale sostitutivo.

L'assegno può essere richiesto da chi è in possesso dei seguenti requisiti:

- riconoscimento di una percentuale di invalidità compresa tra il 74% e il 99%;
- reddito non superiore alla soglia stabilita ogni anno per legge (per il 2024: 5.725,46 euro);
- mancato svolgimento di attività lavorativa (art. 12 ter decreto-legge 146/2021, convertito in legge con modificazione 215/2021, che ha ridefinito il concetto di inattività lavorativa);
- età compresa tra i 18 e i 67 anni;
- cittadinanza italiana;
- per i cittadini stranieri comunitari e cittadini extracomunitari loro familiari: iscrizione all'anagrafe del comune di residenza;
- per i cittadini stranieri extracomunitari: permesso di soggiorno di almeno un anno (art. 41 TU immigrazione);
- residenza stabile e abituale sul territorio nazionale.

L'assegno mensile spetta anche se l'invalido è ricoverato in un istituto pubblico che provvede al suo sostentamento.

Per ottenere la prestazione è necessario anzitutto che la minorazione sia stata riconosciuta nel verbale rilasciato dall'apposita Commissione medico legale al termine dell'accertamento sanitario. Nella domanda di avvio del procedimento devono essere inseriti anche i dati socioeconomici: eventuali ricoveri, svolgimento di attività lavorativa, dati reddituali, indicazione delle modalità di pagamento e della delega alla riscossione di un terzo o in favore delle associazioni. L'iter di riconoscimento si conclude con l'invio da parte dell'INPS del verbale di invalidità civile tramite raccomandata A/R o all'indirizzo PEC (se fornito dall'utente) e resta disponibile nel servizio Cassetta postale online.

La domanda può essere presentata direttamente online sul sito dell'INPS oppure tramite un ente di Patronato o un'associazione di categoria (ANMIC, ENS, UIC, ANFASS).

<https://www.inps.it/it/it/dettaglio-approfondimento.schede-informative.assegno-mensile-di-assistenza.html>

Pensione di inabilità

La pensione di inabilità è una prestazione economica, erogata a domanda, in favore dei lavoratori per i quali viene accertata l'assoluta e permanente impossibilità di svolgere qualsiasi attività lavorativa. Dal 2013 la pensione di inabilità è liquidata tenendo conto di tutta la contribuzione posseduta nell'Assicurazione Generale Obbligatoria (AGO), nelle forme sostitutive ed esclusive della medesima e nella Gestione Separata.

Hanno diritto alla pensione di inabilità i lavoratori:

- dipendenti;
- autonomi (artigiani, commercianti, coltivatori diretti, coloni e mezzadri);
- iscritti alla Gestione Separata.

La pensione di inabilità decorre dal 1° giorno del mese successivo a quello di presentazione della domanda se risultano soddisfatti tutti i requisiti, sia sanitari sia amministrativi, richiesti. La pensione di inabilità può essere soggetta a revisione. L'importo viene determinato con il sistema di calcolo misto (una quota calcolata con il sistema retributivo e una quota con il sistema contributivo) o contributivo, se il lavoratore ha iniziato l'attività lavorativa dopo il 31 dicembre 1995. L'anzianità contributiva maturata viene incrementata (nel limite massimo di 2080 contributi settimanali) dal numero di settimane intercorrenti tra la decorrenza della pensione e il compimento di 60 anni di età sia per le donne sia per gli uomini a seguito dell'introduzione del sistema contributivo per le anzianità maturate dal 1° gennaio 2012.

I pensionati di inabilità, che si trovano nell'impossibilità di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore o che non sono in grado di compiere gli atti quotidiani della vita, possono presentare domanda per ottenere l'assegno per l'assistenza personale e continuativa.

L'assegno per l'assistenza personale e continuativa non è dovuto in caso di ricovero in istituti di cura o di assistenza a carico della pubblica amministrazione.

Non è compatibile con l'assegno mensile dovuto dall'INAIL agli invalidi a titolo di assistenza personale continuativa.

Viene concesso in misura ridotta a coloro che fruiscono di analoga prestazione erogata da altre forme di previdenza obbligatoria e di assistenza sociale, in misura corrispondente all'importo della prestazione stessa.

Non è reversibile ai superstiti.

Hanno diritto alla pensione privilegiata di inabilità i soli iscritti all'Assicurazione Generale Obbligatoria per i lavoratori dipendenti quando l'inabilità risulti riconducibile, con nesso diretto di causalità, al servizio prestato dall'assicurato nel corso di un rapporto di lavoro soggetto all'obbligo assicurativo per l'invalidità, la vecchiaia e i superstiti.

Il diritto alla pensione privilegiata di inabilità non può essere riconosciuto quando dall'evento inabilitante derivi il diritto di rendita a carico dell'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali, ovvero a trattamenti a carattere continuativo di natura previdenziale e assistenziale a carico dello Stato e di altri enti pubblici.

La pensione di inabilità viene concessa in presenza di assoluta e permanente impossibilità di svolgere qualsiasi attività lavorativa a causa di infermità o difetto fisico o mentale, valutati dalla Commissione Medica Legale dell'INPS e di almeno 260 contributi settimanali (cinque anni di contribuzione) di cui 156 (tre anni di contribuzione) nel quinquennio precedente la data di presentazione della domanda.

È, inoltre, richiesta:

- la cessazione di qualsiasi tipo di attività lavorativa;
- la cancellazione dagli elenchi anagrafici degli operai agricoli e dagli elenchi di categoria dei lavoratori autonomi;
- la cancellazione dagli albi professionali;
- la rinuncia ai trattamenti a carico dell'assicurazione obbligatoria contro la disoccupazione e a ogni altro trattamento sostitutivo o integrativo della retribuzione.

Alla domanda va allegata la certificazione medica (modulo SS3 compilato e inviato dal medico curante). La domanda può essere presentata online all'INPS attraverso il servizio dedicato oppure tramite Patronato.

<https://www.inps.it/it/it/dettaglio-scheda.it.schede-servizio-strumento.schede-servizi.pensione-di-inabilit-50297.pensione-di-inabilit.html>

Indennità di accompagnamento agli invalidi civili

L'indennità di accompagnamento è una prestazione economica, erogata a domanda, a favore dei soggetti mutilati o invalidi totali per i quali è stata accertata l'impossibilità di deambulare senza l'aiuto di un accompagnatore oppure l'incapacità di compiere gli atti quotidiani della vita. Spetta a tutti i cittadini in possesso dei requisiti sanitari residenti in forma stabile in Italia, indipendentemente dal reddito personale annuo e dall'età.

L'indennità viene corrisposta per 12 mensilità a decorrere dal primo giorno del mese successivo alla presentazione della domanda o, eccezionalmente, dalla data indicata dalle commissioni sanitarie nel verbale di riconoscimento dell'invalidità civile. Il pagamento dell'indennità viene sospeso in caso di ricovero a totale carico dello Stato per un periodo superiore a 29 giorni.

Per il 2024 l'importo dell'indennità è di € 531,76

L'indennità di accompagnamento è incompatibile con analoghe prestazioni concesse per invalidità contratte per causa di guerra, di lavoro o di servizio. È data facoltà al cittadino di esercitare il diritto di opzione per il trattamento più favorevole.

L'indennità di accompagnamento è compatibile con lo svolgimento di attività lavorativa, dipendente o autonoma, e con la titolarità di una patente speciale.

L'indennità di accompagnamento è inoltre compatibile e cumulabile con l'indennità di comunicazione e l'indennità di accompagnamento per cieco assoluto purché siano state concesse per distinte minorazioni, ognuna relativa a differenti status di invalidità (soggetti pluriminorati).

L'indennità è riconosciuta a chi è in possesso dei seguenti requisiti:

- riconoscimento dell'inabilità totale e permanente (100%);
- riconoscimento dell'impossibilità a deambulare autonomamente senza l'aiuto permanente di un accompagnatore;
- riconoscimento dell'impossibilità a compiere autonomamente gli atti quotidiani della vita senza un'assistenza continua;
- residenza stabile e abituale sul territorio nazionale;
- cittadinanza italiana;
- per i cittadini stranieri comunitari: iscrizione all'anagrafe del comune di residenza;
- per i cittadini stranieri extracomunitari: permesso di soggiorno di almeno un anno (art. 41 TU immigrazione);
- residenza stabile e abituale sul territorio nazionale.

Per ottenere la prestazione è necessario anzitutto che la minorazione sia stata riconosciuta nel verbale rilasciato dall'apposita commissione medico legale al termine dell'accertamento sanitario.

Nella domanda di avvio del procedimento devono essere inseriti anche i dati socioeconomici: eventuali ricoveri, svolgimento di attività lavorativa, indicazione delle modalità di pagamento e della delega alla riscossione di un terzo o in favore delle associazioni.

Se invece la domanda è presentata da un minore, queste informazioni dovranno essere inviate solo dopo il riconoscimento del requisito sanitario, attraverso la compilazione e l'invio del modello AP70.

L'iter di riconoscimento si conclude con l'invio da parte dell'INPS del verbale di invalidità civile tramite raccomandata A/R o all'indirizzo PEC, se fornito dall'utente, e resta disponibile nel servizio Cassetta postale online.

I minori titolari dell'indennità di accompagnamento, al compimento della maggiore età devono presentare il modulo AP70 per l'erogazione della prestazione da maggiorenne (pensione di inabilità) senza necessità di effettuare ulteriori accertamenti sanitari.

La domanda può essere presentata direttamente online sul sito dell'INPS oppure tramite un ente di patronato o un'associazione di categoria (ANMIC, ENS, UIC, ANFASS).

www.inps.it/it/it/dettaglio-approfondimento.schede-informative.indennit-di-accompagnamento-agli-invalidi-civili.html

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

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.

Caregiver

Un caregiver è qualcuno che presta assistenza al proprio coniuge, a un partner in un'unione civile dello stesso sesso, a un convivente di fatto, a un familiare o a un parente fino al secondo grado.

La persona che riceve assistenza deve essere incapace di prendersi cura di se stessa a causa di malattia, disabilità o mancanza di autosufficienza.

I caregiver possono includere figli che si prendono cura di genitori anziani o genitori che si occupano di figli con disabilità.

Questo ruolo è quindi essenziale per coloro che hanno bisogno di assistenza a causa di malattia, infermità o disabilità.

Si distingue dal caregiver professionale (o badante), rappresentato da un assistente familiare che accudisce la persona non-autosufficiente, sotto la verifica, diretta o indiretta, di un familiare.

Nel 2024, la Camera dei Deputati ha fatto un Focus <https://temi.camera.it/leg19/post/normativa-vigente-e-proposte-di-legge-sulla-figura-del-caregiver-familiare.html>

sulla situazione attuale dove, tra l'altro, viene ricordato che attualmente, presso la XII Commissione affari sociali della Camera deputati sono all'esame diverse proposte di legge di iniziativa parlamentare (A.C. 114 ed abb. <https://www.camera.it/leg19/126?tab=&leg=19&idDocumento=114&sede=&tipo=>)

finalizzate ad introdurre una disciplina per il riconoscimento della figura del caregiver familiare ed il sostegno dell'attività di cura ed assistenza delle persone più fragili svolta dalla stessa, dato anche l'alto valore sociale ed economico dell'attività prestata che si configura come vantaggiosa per l'intera collettività.

In questi anni, alcune regioni italiane hanno emanato provvedimenti tese al sostegno/riconoscimento della figura del caregiver.

Carta europea della disabilità - Disability Card

La Carta europea della disabilità, o Disability Card, è una tessera che permette l'identificazione delle persone con disabilità e l'accesso a servizi gratuiti o a costo ridotto in materia di:

- trasporti;
- cultura;
- tempo libero;
- benefici utili alla promozione dei propri diritti sul territorio nazionale e in altri Paesi dell'Unione europea.

Possono presentare la domanda:

- gli invalidi civili maggiorenni con invalidità certificata pari o superiore al 67%;
- gli invalidi civili minorenni;
- i cittadini con indennità di accompagnamento;
- i cittadini con certificazione ai sensi dell'articolo 3, comma 3, legge 5 febbraio 1992, n. 104;
- i ciechi civili;
- i sordi civili;
- gli invalidi e inabili (legge 12 giugno 1984, n. 222);
- gli invalidi sul lavoro con invalidità certificata maggiore del 35%;
- gli invalidi sul lavoro con diritto all'assegno per l'assistenza personale e continuativa o con menomazioni dell'integrità psicofisica;
- gli inabili alle mansioni (legge 11 aprile 1955, n. 379, d.p.r. 29 dicembre 1973, n. 1092 e d.p.r. 27 luglio 2011, n. 171) e inabili (articolo 13, legge 8 agosto 1991, n. 274 e articolo 2, legge 8 agosto 1995, n. 335);
- i cittadini titolari di trattamenti di privilegio ordinari e di guerra.

L'INPS verifica il possesso dei requisiti richiesti sulla base dei dati disponibili nei propri archivi.

www.inps.it/it/it/dettaglio-scheda.it.schede-servizio-strumento.schede-servizi.cartaeuropea-della-disabilit--disability-card-58828.cartaeuropea-della-disabilit--disability-card.html

Oblio oncologico

Per diritto all'oblio oncologico si intende il diritto delle persone guarite da una patologia oncologica di non fornire informazioni né subire indagini in merito alla propria pregressa condizione patologica. Il Decreto del 22 marzo 2024 riguarda l'elenco di patologie oncologiche per le quali si applicano termini inferiori rispetto a quelli previsti dalla legge n. 193 del 2023. Questo decreto specifica condizioni particolari per alcune patologie, consentendo trattamenti o benefici diversi rispetto alla normativa generale.

<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2024/04/24/24A02057/SG>

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-12-18&atto.codice-Redazionale=23G00206&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario&action=deselect-all

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 i 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 Medico 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 vaccinazioni riportate, 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. Linee Guida AIOM per l'Epatocarcinoma – 2019
5. EPATOCARCINOMA LINEE GUIDA A.I.S.F. PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA
6. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database – A. Vitale et al. Gut Jan 2023 (doi: 10.1136/gutjnl-2021-324915)
7. Waiting list mortality and 5-year transplant survival benefit of patients with MASLD: An Italian liver transplant registry study- A. Vitale et al. J Hep Reports Sep 2024 (doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101147)
8. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update 2022, Maria Reig et al. – J. Hepatology marzo 2022 (doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018)
9. Merits and boundaries of the BCLC staging and treatment algorithm: Learning from the past to improve the future with a novel proposal – trevisani et al., J Hepatology, Apr 2024 (doi: 10.1016/S1470-2045(23)00186)
10. Mitochondria-Derived Vesicles, Sterile Inflammation, and Pyroptosis in Liver Cancer: Partners in Crime or Innocent Bystanders? – International Journal of molecular Science – Apr 2024 (doi: 1016/j.jhep.2024.01.010)
11. A Multistep, Consensus-Based Approach to Organ Allocation in Liver Transplantation: Toward a “Blended Principle Model” – Cillo et al., American Journal of Transplantation, October 2015 (doi: 10.1111/ajt.13408)
12. Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma in 2023 ... - Cabibbo et al., Digestive and Liver Disease, Feb 2024 (doi: 10.1016/j.dld.2023.10.029)

*Le informazioni fornite nel presente fascicolo informativo sono state elaborate grazie al contributo scientifico del **professor Alessandro Vitale**, PhD, FEBS, MD - Professore Associato in Chirurgia Generale, Università di Padova UOC Chirurgia Generale 2 Epato-bilio-pancreatica e Trapianti di Fegato - Azienda Ospedale Università di Padova.*

Risorse e link utili

- **Mappa Centri di cura per il tumore del fegato**
<https://www.tumorefegato.it/dove-curarsi>
- **Nutrizionista risponde**
<https://www.tumorefegato.it/nutrizionista-risponde>
a cura del Dott. Maurizio Fadda
Dietista - Nutrizionista
U.O Gastroenterologia Nutrizione Clinica ed Endoscopia
Ospedale Koelliker – Torino
- **Alla pagina <https://www.tumorefegato.it/> e sul canale YouTube dell'associazione EpaC-ETS <https://www.youtube.com/@epacit> sono disponibili numerosi altri servizi informativi, tra cui:
Intervista al professor Mazzaferro**
- **Talk dedicati all'epatocarcinoma:**
 1. Il tumore del fegato: orientarsi insieme su prevenzione, screening e diagnosi:
 2. Il tumore del fegato: l'innovazione nei percorsi di cura
 3. Video Intervista con un paziente con HCC pregresso
- **Fascicolo: Indagine dedicata ai pazienti con cirrosi epatica**
- **Fascicolo: La gestione del tumore del fegato: indicazioni regionali per l'accesso alle cure**
- **Progetto dedicato alla informazione ed educazione sul tumore epatico**
- **Il servizio Esperto risponde**

L'Associazione EpaC - ETS



L'Associazione EpaC da circa 25 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 - ETS 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 - ETS 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 - ETS:

- 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 - ETS

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



**Il progetto è stato realizzato
con il contributo non condizionato di MSD**

