AIOM FONDAZIONE

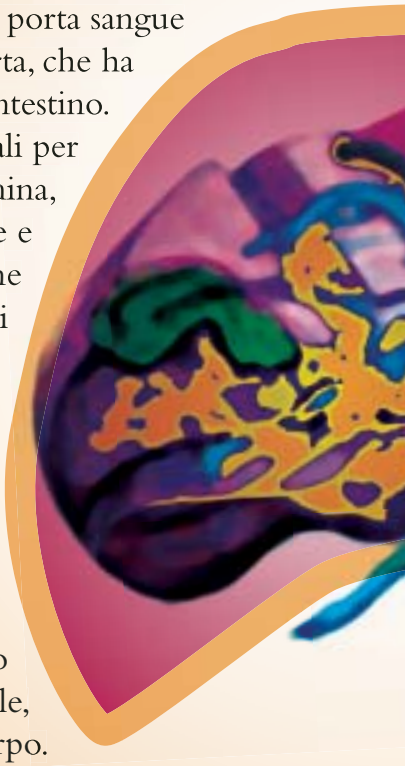
Il tumore del fegato

prevenzione,
diagnosi,
terapia

Il fegato e le vie biliari

Il fegato è uno dei maggiori organi interni del nostro corpo. Premendo sotto le costole a destra si riesce quasi a toccare il fegato. La sua forma è simile a una piramide e si divide in due lobi, destro e sinistro.

Diversamente da molti altri organi, il fegato riceve sangue da due vasi principali: l'arteria epatica, che porta sangue ossigenato dai polmoni, e la vena porta, che ha sangue ricco di nutrienti proveniente dall'intestino.



Il fegato svolge molteplici funzioni, quali per esempio la sintesi di proteine come l'albumina, indispensabile tra l'altro per la regolazione e l'equilibrio della distribuzione dei liquidi nei vari compartimenti dell'organismo.

Nel fegato inoltre vengono trasformati molti dei nutrienti assorbiti dall'intestino e sono sintetizzati molti dei fattori della coagulazione che servono a fermare un'emorragia.

Il fegato rilascia la bile nell'intestino per favorire l'assorbimento dei grassi e, molto importante, rende inoffensive, trasformandole, e allontana molte sostanze tossiche dal corpo.

Poiché nel fegato esistono molti tipi di cellule si possono sviluppare altrettanti tumori, alcuni benigni e altri maligni, che di conseguenza sono trattati in modo diverso.

TUMORI BENIGNI

Tra i tumori benigni il più diffuso è l'**emangioma**, che colpisce i vasi sanguigni. Normalmente non viene trattato perché non dà sintomi, ma se si verificano emorragie viene rimosso con la chirurgia. Molto più rari sono gli **adenomi epatici** che si sviluppano nelle cellule tipiche del fegato, gli epatociti. Anche in questo caso, solo se ci sono sintomi, come il dolore allo stomaco, una massa palpabile all'addome o perdita di sangue, l'adenoma viene rimosso chirurgicamente. La pillola anticoncezionale o gli steroidi anabolizzanti possono essere la causa, ma se interrotti l'adenoma si riassorbe.

... E TUMORI MALIGNI DEL FEGATO

La forma più comune di cancro del fegato negli adulti è il **carcinoma epatocellulare (**anche detto **HCC**, dall'inglese Hepato Cellular Carcinoma**, tumore primitivo maligno del fegato, epatocarcinoma)**, che origina negli epatociti, il principale tipo di cellule del fegato. Esistono almeno 3-4 tipi di cancro primario del fegato: alcuni iniziano con un nodulo singolo che si sviluppa e solo nelle fasi finali della malattia si diffonde alle parti rimanenti del fegato, altri iniziano con due o più noduli separati, come tumori multipli tipici delle persone con cirrosi epatica, oppure è massivo quando il fegato è completamente invaso da noduli di tumore. Uno o due casi ogni 10 tumori epatici interessano le vie biliari, i tubicini che portano la bile alla cistifellea, e sono detti **colangiocarcinomi**.

I fattori di rischio

I fattori di rischio sono molti, alcuni controllabili, altri invece dipendono dall'età o dalla storia familiare della persona colpita e non possono essere alterati.
Se in una persona si riconoscono vari fattori di rischio è più probabile che il tumore si sviluppi. Proprio in queste persone è consigliato un controllo più stretto.

Il carcinoma epatico è **più frequente negli uomini** che nelle donne, probabilmente perché in essi sono più diffusi abitudine al fumo e abuso di alcool. Le infezioni in atto da **virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV)** rappresentano importanti fattori di rischio per il tumore epatico. Le aree del mondo in cui queste infezioni sono molto diffuse, hanno incidenza più alta di epatocarcinoma. Anche certe malattie ereditarie del fegato ne aumentano il rischio, non lo favorisce invece l'infezione da virus dell'epatite A.

La **cirrosi** è rappresentata dalla sostituzione di tessuto epatico con tessuto cicatriziale ed è provocata da abuso di alcool o infezione da HBV e HCV o da accumulo di ferro nel fegato. Il legame tra **fumo** e cancro al fegato è conosciuto da tempo e peggiora con l'abuso di alcool come con il **diabete** e l'**obesità**.

Sostanze chimiche, come le **aflatossine**, sono prodotte da un fungo che contamina molti cereali (riso, granturco, soia, ecc.) aumentano il rischio di carcinoma, ma in Italia e negli Stati Uniti tutti questi prodotti sono sicuri in quanto testati prima di essere immessi in commercio. Il **cloruro di vinile** e il **Thorotrast** (biossido di torio) sono fattori di rischio minori e comunque il Thorotrast non è più usato e l'uso del cloruro di vinile è sotto stretto controllo in Italia. Anche l'**arsenico** deve essere considerato tra i fattori di rischio, non in Italia, ma in alcune parti del mondo dove l'acqua da bere è contaminata con questa sostanza. Infine gli **steroidi anabolizzanti**, ormoni maschili usati soprattutto dagli atleti per migliorare l'efficienza fisica, e la **pillola anticoncezionale** possono aumentare il rischio di epatocarcinoma. Studi clinici hanno indicato un legame tra pillola anticoncezionale e cancro. Questo legame è però valido per la pillola a dosaggi elevati, non più in uso, ma non è confermato per le pillole di nuova generazione; l'epatocarcinoma è comunque un evento estremamente raro nelle donne giovani.

La prevenzione

In generale consiste nel ridurre l'esposizione ai fattori di rischio. Nel caso dell'epatocarcinoma i fattori di rischio più importanti in tutto il mondo sono le infezioni da HBV e HCV. Per l'epatite B esiste una **vaccinazione** molto efficace, a cui sono sottoposti in Italia tutti i bambini e gli adulti a rischio.

Circa il 2% degli italiani soffre di infezione cronica da HBV, il 15-40% dei pazienti con epatite cronica svilupperà cirrosi, scompenso epatico ed epatocarcinoma. Nelle persone con infezione cronica possono essere usati farmaci, come **interferone e ribavirina,** per prevenire lo sviluppo del tumore. Altri farmaci come lamivudina spesso causano resistenza virale, mentre entecavir, attivo anche contro il virus dell'epatite B resistente ad altri trattamenti farmacologici e disponibile per ora in area ospedaliera, permette indirettamente una riduzione dell'incidenza di cancro del fegato.

Non esiste invece vaccinazione per HCV. La prevenzione in questo caso è diretta alla maggiore conoscenza della diffusione del virus. Il virus dell'epatite C, come quello per l'epatite B, per chi non è stato vaccinato, si diffonde con le trasfusioni di sangue, con aghi contaminati e attraverso il sesso non protetto. La trasmissione può avvenire anche da madre a figlio (trasmissione verticale), al momento della nascita o nella prima infanzia. Le banche del sangue, anche negli Stati Uniti, controllano tutti i donatori di sangue e distruggono il sangue infetto. Sono circa due milioni in Italia i portatori dell'infezione, che causa il 70% delle epatiti croniche, il 40% delle cirrosi gravi e il 60% dei carcinomi epatici. L'interferone, somministrato ai malati dopo rimozione chirurgica dell'epatocarcinoma, sembrerebbe diminuire il rischio di ricadute a lungo termine, ma i risultati di altri studi sono contrastanti.

L'abuso di alcool, fattore di rischio conosciuto per l'epatocarcinoma, è causa principale di cirrosi che si può prevenire con la sospensione dell'uso di alcool e dell'abitudine al fumo, anch'esso fattore di rischio per cancro e altre gravi malattie epatiche.

Come si riconosce

Il cancro del fegato se di piccole dimensioni non ha sintomi specifici ed è difficile da rilevare all'esame fisico. Non esistono test di screening che diano certezza della diagnosi ma è necessario il controllo periodico specie nelle persone con più fattori di rischio.

Nel **sangue** si ricerca una proteina chiamata alfa-fetoproteina (AFP), normalmente rilevata nel sangue del feto, ma che scompare subito dopo la nascita. L'AFP risulta tuttavia più elevata solo nel 50% circa dei casi. Molti pazienti che sviluppano cancro hanno sofferto a lungo di **cirrosi** e se un paziente peggiora senza ragione è probabile la presenza di epatocarcinoma. L'**ecografia** è un esame non invasivo che permette di distinguere tra una cisti (spesso benigna) e un tumore solido.
Gli esami di screening, come l'ecografia o altro, sono consigliati nelle persone affette da epatite B o C o che hanno cirrosi, normalmente tra i 40 e i 50 anni. Se esiste una coinfezione da HIV, allora il rischio è maggiore. Una persona con cirrosi molto grave viene solitamente inserita in lista per il trapianto di fegato, e se nel frattempo si sviluppa il tumore, la persona ha la precedenza per il trapianto.

SINTOMI DEL CARCINOMA EPATICO

I sintomi non sono specifici e possono essere segno di altre malattie epatiche. I tumori di grandi dimensioni provocano **perdita di peso**, senza ragione, o di appetito, sensazione di pienezza o di peso e tensione all'addome, gonfiore al fegato o allo stomaco o dolore persistente al fianco destro e alla schiena, **ittero** (colorazione gialla della pelle e delle sclere dell'occhio), **ascite** (ritenzione di liquido in cavità addominale), turbe della coagulazione (perché i fattori della coagulazione sono prodotti nel fegato) e ipertensione portale.

Esami per un sospetto carcinoma epatico

Se ci sono valide ragioni di sospettare un carcinoma epatico il primo passo da fare è recarsi dal medico di famiglia che raccoglierà tutti i dati su sintomi, fattori di rischio, storia familiare, stato di salute ed esame fisico. Solo in seguito richiederà test di funzionalità epatica per confermare o meno la presenza del carcinoma epatico.

Tra gli **esami del sangue** sono compresi alcuni dosaggi, tra cui quello dell'alfa-fetoproteina (AFP), che generalmente si eleva nel plasma di pazienti con epatocarcinoma, anche se l'aumento di questo marcatore non dà la certezza diagnostica di questa malattia.

L'**ecografia** utilizza ultrasuoni che formano sullo schermo un'immagine dell'organo, come succede per esempio durante la gravidanza per controllare lo sviluppo del feto. Non è dolorosa. L'ecografia rende visibile la presenza di noduli e con l'aiuto di mezzi di contrasto si ottiene una maggiore definizione e si può rilevare anche la presenza di noduli molto piccoli.

La **tomografia assiale computerizzata (TAC)** è un esame molto utile, che sfrutta la ricostruzione al computer delle immagini ottenute ai raggi X, per individuare tumori epatici. Durante l'esame può essere iniettato per via endovenosa un mezzo di contrasto che permette una migliore visualizzazione dell'organo, specialmente se viene usata la TAC spirale che consente di esaminare il fegato in tempi brevissimi.

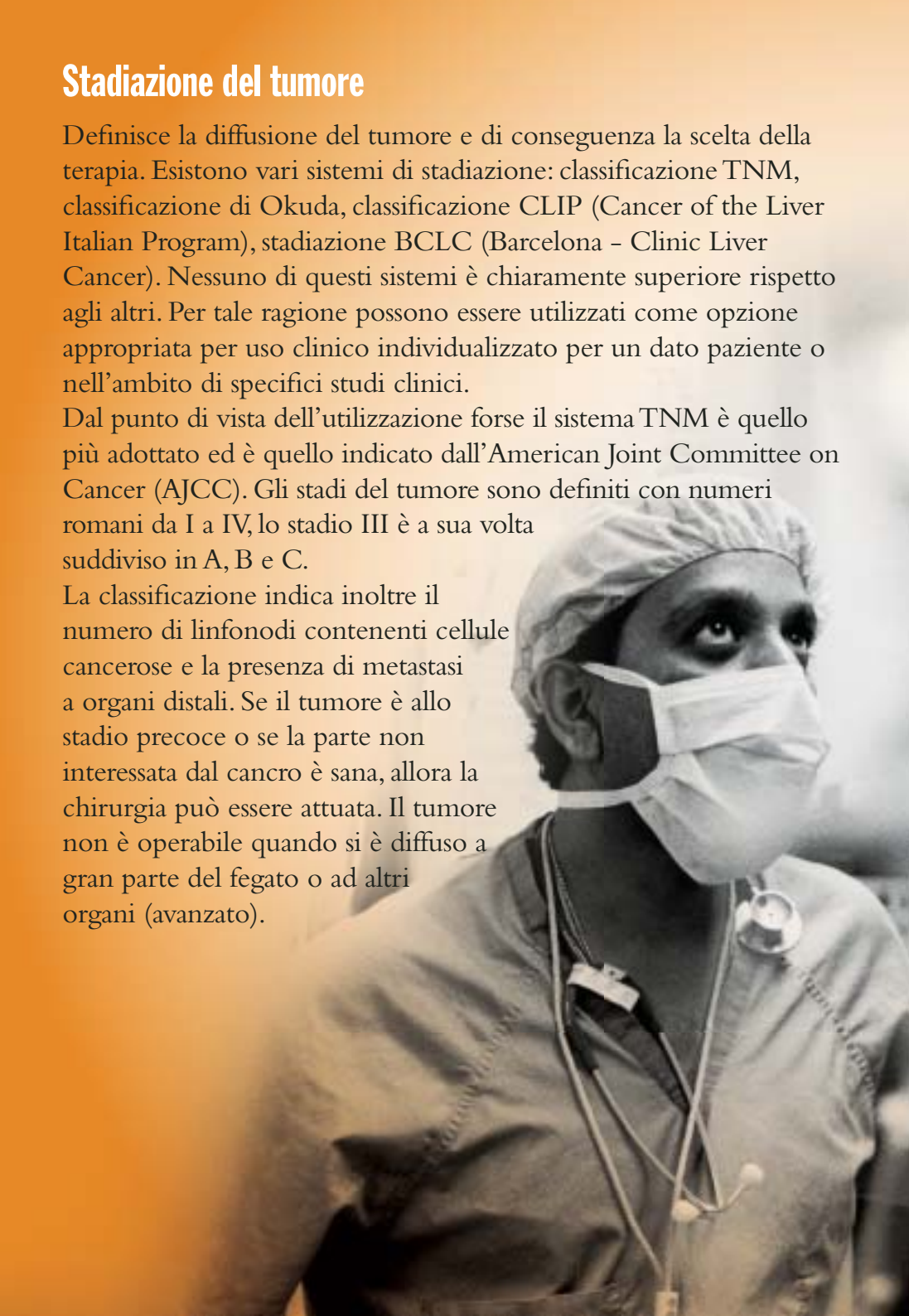
La **risonanza magnetica (RM)** utilizza onde radio e magneti al posto dei raggi X, ma anche in questo caso le immagini dell'organo sono visualizzate con l'aiuto di un computer. In qualche caso può distinguere tra tumori benigni e maligni, ma richiede tempi molto più lunghi della TAC e può causare ansia in quei pazienti che soffrono di claustrofobia.

L'**angiografia** studia i vasi sanguigni, attraversati da un mezzo di contrasto iniettato in arteria (in genere quella che porta il sangue all'organo). L'esame può servire al chirurgo per decidere se il tumore è da asportare, per pianificare la resezione chirurgica oppure per iniettare direttamente dei farmaci antitumorali. L'esame può causare disagio perché un piccolo catetere viene inserito all'inguine dopo anestesia locale.

La **laparoscopia** è un esame invasivo, in cui lo specialista inserisce un sottile tubicino, dopo aver fatto una o più incisioni sull'addome, per esaminare il fegato e gli organi vicini. Il medico può inserire altri piccoli strumenti per prelevare una piccola porzione di tessuto (**biopsia**), che in seguito viene esaminato al microscopio. Il paziente viene anestetizzato durante il test. Il campione di tessuto può essere prelevato anche con un ago (**agobiopsia**), dopo anestesia locale.

Stadiazione del tumore

Definisce la diffusione del tumore e di conseguenza la scelta della terapia. Esistono vari sistemi di stadiazione: classificazione TNM, classificazione di Okuda, classificazione CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), stadiazione BCLC (Barcelona - Clinic Liver Cancer). Nessuno di questi sistemi è chiaramente superiore rispetto agli altri. Per tale ragione possono essere utilizzati come opzione appropriata per uso clinico individualizzato per un dato paziente o nell'ambito di specifici studi clinici.
Dal punto di vista dell'utilizzazione forse il sistema TNM è quello più adottato ed è quello indicato dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Gli stadi del tumore sono definiti con numeri romani da I a IV, lo stadio III è a sua volta suddiviso in A, B e C.
La classificazione indica inoltre il numero di linfonodi contenenti cellule cancerose e la presenza di metastasi a organi distali. Se il tumore è allo stadio precoce o se la parte non interessata dal cancro è sana, allora la chirurgia può essere attuata. Il tumore non è operabile quando si è diffuso a gran parte del fegato o ad altri organi (avanzato).



È importante, invece, ai fini del trattamento lo score di Child Pugh per la funzionalità epatica. È un punteggio che descrive i vari gradi di compromissione della funzione epatica nei pazienti cirrotici, punteggio molto rilevante ai fini del trattamento.

Come si cura

Il trattamento del cancro al fegato dipende dalle dimensioni del tumore e dalla presenza di cirrosi.
Le persone con cirrosi possono condurre una vita quasi normale se il tumore viene rimosso **chirurgicamente** o con tecniche alternative (come l'alcolizzazione o l'ablazione in radiofrequenza). Se c'è cirrosi, o il tumore è molto ampio, la maggior parte degli esperti raccomanda il **trapianto** come trattamento principale.

CHIRURGIA

La resezione chirurgica sia per rimuovere il tumore che per il trapianto rappresenta oggi la terapia più efficace per il tumore al fegato. Spesso non è possibile rimuovere completamente il tumore, ma se questo accade la prognosi è ottimale.
L'**ablazione in radiofrequenza** (trattamento ad alte temperature) è una delle tecniche usate in alternativa alla resezione che distrugge il tumore senza rimuoverlo. Assieme all'**alcolizzazione** è riservata a quei pazienti con tumori piccoli o nei quali la resezione chirurgica non sia possibile. Questo però non vuol dire che il tumore sia curato, anche se la sopravvivenza è equivalente alla chirurgia in persone con tumori molto piccoli.
La **chemio-embolizzazione** prevede l'uso contemporaneo dell'**embolizzazione** (che provoca la chiusura di piccoli vasi) e della chemioterapia: studi sono ancora in corso per stabilire se sia superiore all'embolizzazione. È una terapia palliativa, indicata per i pazienti che non possono essere sottoposti ad altri trattamenti.

TRAPIANTO

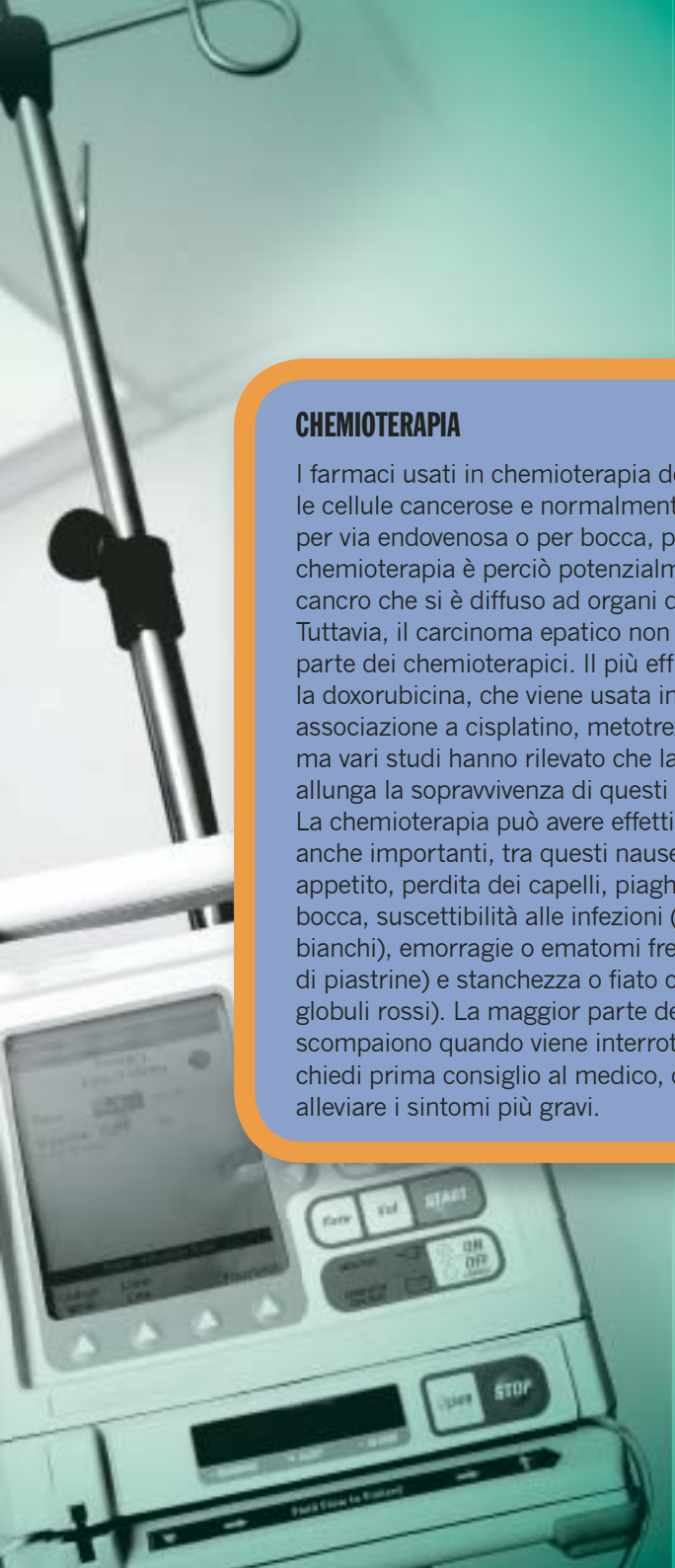
Il trapianto di fegato è divenuto un'alternativa valida soprattutto per i pazienti che hanno carcinomi epatici di piccole dimensioni, nei quali il tumore non è stato rimosso completamente, sia per la localizzazione, che le dimensioni limitate della parte sana. Data la carenza di donatori, è stato necessario stabilire dei criteri per l'accesso alla lista dei trapianti ai casi in cui:

- non sia possibile eseguire la resezione chirurgica,
- sia presente un solo nodulo di diametro inferiore a 5 cm,
- o non più di tre noduli di diametro inferiore a 3 cm,
- nessuna invasione della vena porta,
- nessuna metastasi.

Non tutti i centri seguono queste procedure. Poiché i pazienti possono rimanere in lista di attesa per tempi molto lunghi, alcuni medici consigliano comunque una resezione chirurgica prima del trapianto. Il rischio di incidenza del cancro dopo trapianto in presenza di metastasi rimane molto alto. Al contrario, se si seguono tutti i criteri, il rischio di recidiva è limitato al 2-5% e la sopravvivenza a 5 anni può raggiungere l'80%.
Esiste infine la possibilità di donare una porzione del fegato da parte di membri della stessa famiglia, ma l'operazione comporta rischi piuttosto elevati per il paziente, meno per il donatore.

RADIOTERAPIA

La radioterapia utilizza raggi ad alta energia (come i raggi X) per uccidere o ridurre le cellule cancerose. Quella esterna richiede dosi di radiazioni elevate che possono uccidere anche le cellule sane.
La radioterapia permette di ridurre le dimensioni del tumore o per dare sollievo dal dolore come terapia palliativa, ma non cura il cancro o allunga la sopravvivenza.
Un nuovo tipo di radioterapia utilizza il computer per selezionare la zona colpita, riduce il danno al tessuto sano e permette che dosi più alte siano inviate ai noduli tumorali.
Esistono studi in corso per definire se l'associazione chemioterapia e radioterapia possa essere utilizzata per ottenere risultati migliori.



CHEMIOTERAPIA

I farmaci usati in chemioterapia dovrebbero uccidere tutte le cellule cancerose e normalmente sono somministrati per via endovenosa o per bocca, per un uso sistemico. La chemioterapia è perciò potenzialmente utile per colpire il cancro che si è diffuso ad organi distali.
Tuttavia, il carcinoma epatico non risponde alla maggior parte dei chemioterapici. Il più efficace sembrerebbe la doxorubicina, che viene usata in alternativa o in associazione a cisplatino, metotrexato o 5-fluorouracile, ma vari studi hanno rilevato che la chemioterapia non allunga la sopravvivenza di questi pazienti.
La chemioterapia può avere effetti collaterali, a volte anche importanti, tra questi nausea e vomito, perdita di appetito, perdita dei capelli, piaghe alla mucosa della bocca, suscettibilità alle infezioni (per mancanza di globuli bianchi), emorragie o ematomi frequenti (da mancanza di piastrine) e stanchezza o fiato corto (per riduzione dei globuli rossi). La maggior parte degli effetti collaterali scompaiono quando viene interrotto il trattamento, ma chiedi prima consiglio al medico, che può aiutarti ad alleviare i sintomi più gravi.

Sopravvivenza

Solo una piccola percentuale di tumori primitivi del fegato è riconosciuta nelle fasi iniziali e può essere rimossa con la chirurgia. Meno del 30% dei pazienti soggetti a chirurgia ne ottiene la completa rimozione. L'Epatocarcinoma è tra i tumori più frequenti nel mondo e, in Italia, la mortalità è aumentata negli ultimi trent'anni. La sopravvivenza a 5 anni per cancro del fegato è circa 0.5%, e spesso si presenta contemporaneamente alla cirrosi, anch'essa letale.

Nuovi sviluppi

Gli studi sul carcinoma epatico sono indirizzati alla **ricerca delle cause, allo sviluppo della prevenzione e dei trattamenti**.
Alcuni scienziati ritengono che le **vaccinazioni** e una terapia più efficace dell'epatite B e C possano prevenire circa metà dei casi di epatocarcinoma nel mondo. Una persona su tre si infetta con HBV senza accusare i sintomi. Ciò porta a sottovalutare i rischi delle conseguenze.
Sono state messe a punto anche **nuove tecniche chirurgiche**, sia per rimuovere il cancro che per il trapianto. I risultati sono ancora limitati anche se promettenti. La **laparoscopia** è una tecnica alternativa alla resezione chirurgica che viene usata

sperimentalmente per recidere e asportare le zone del fegato colpite da tumore.
Altre tecniche sperimentali radioterapiche sono quelle che prevedono la somministrazione di sostanze radioattive o di **piccole sfere** di materiale diverso nell'arteria epatica e nei vasi che portano le sostanze nutritive al tumore per limitare la crescita.
La ricerca di base sta approfondendo le conoscenze sulla **genetica** per individuare i geni danneggiati nelle cellule cancerose e l'esito di queste ricerche potranno offrire la possibilità di trovare il modo di sostituire il DNA danneggiato. Studi clinici sono in corso per indagare questo tipo di trattamento, specialmente per evidenziare gli effetti collaterali e i risultati a breve e a lungo termine.

FARMACI BIOMOLECOLARI

Una nuova possibilità di trattamento per le persone colpite da tumore primitivo avanzato del fegato è **sorafenib**.
Sorafenib è un **inibitore multichinasico** somministrabile per via orale che agisce sia sulle cellule del tumore sia su quelle del circolo (vasi) del tumore. In modelli preclinici, sorafenib ha avuto come bersaglio due tipi di chinasi notoriamente coinvolte nella proliferazione cellulare (crescita) e nell'angiogenesi (apporto sanguigno), due processi fondamentali che favoriscono la crescita tumorale.
Sorafenib ha mostrato, in uno studio clinico internazionale di fase 3 in doppio-cieco, randomizzato e controllato verso placebo, di migliorare la sopravvivenza globale dei pazienti a tal punto che il Comitato Indipendente per il Monitoraggio dei Dati ha imposto la chiusura anticipata dello studio e ha aperto la scelta a tutti i pazienti di poter essere trattati con il farmaco. L'esito di questo studio rappresenta un passo in avanti per la rapida approvazione della molecola da parte delle autorità sanitarie mondiali per i pazienti mai trattati con chemioterapia sistemica.
Altri farmaci biomolecolari sono allo studio in questa patologia, anche se in fasi ancora precoci dello sviluppo clinico.

via Nöe, 23
20133 Milano
tel. +39 02 70630279
fax +39 02 2360018

Sede legale:
Via G. Mameli 3/1
16122 Genova

info@fondazioneaiom.it
www.fondazioneaiom.it

Consulenza scientifica:
prof. Francesco Cognetti

Intermedia editore

via Malta 12/B
25124 Brescia
Tel. 030 226105
Fax 030 2420472

intermedia@intermedianews.it
www.medinews.it

Questa pubblicazione è resa possibile grazie a un educational grant di Bayer HealthCare