

TUMORI PRIMITIVI DEL FEGATO

Tumori benigni

1.Emangioma

Il più frequente tumore benigno del fegato è l'emangioma (angioma benigno) che deriva da una iperproliferazione delle cellule dei vasi sanguigni del fegato. Esso ha un'incidenza 5-10 volte maggiore nella donna rispetto all'uomo, di solito viene diagnosticato per caso eseguendo indagini radiologiche (Ecografia, TAC, RMN) per altre patologie. L'emangioma è una lesione benigna, non degenera mai in neoplasia maligna e non necessita di asportazione chirurgica se non in casi eccezionali quando l'emangioma raggiunge dimensioni tali da renderlo sintomatico.

2.Adenoma semplice

L'adenoma epatico semplice è una neoplasia benigna del fegato che si manifesta più frequentemente nelle donne che fanno o hanno fatto uso di contraccettivi orali (il rischio aumenta con l'aumentare degli anni di assunzione) e nei maschi che hanno assunto steroidi anabolizzanti. Di solito viene diagnosticato in corso di indagini radiologiche eseguite per altre patologie. L'adenoma ha un rischio di rottura legato a lesioni della superficie epatica e di trasformazione in neoplasia maligna per lesioni che superano i 5 cm di diametro, in particolare nel sesso maschile. Per tale motivo le lesioni superiori a 5 cm devono essere sempre valutate dal chirurgo per l'asportazione.

3.Iperplasia nodulare focale benigna

È una lesione benigna del fegato solitamente singola. Prevale nel sesso femminile e il riscontro può avvenire in tutte l'età, con un picco tra i 30-40 anni. Di solito la sua dimensione è compresa tra i 2-3 cm di diametro e solo raramente supera i 5 cm. L'esame TAC o RMN evidenzia una lesione a "ruota di carro" con strutture a raggiera che partono da un'area fibrosa centrale. L'iperplasia nodulare focale non presenta rischio di evoluzione verso una forma maligna e solo le forme di grandi dimensioni e sintomatiche trovano indicazione chirurgica.

Tumori Maligni

1.Epatocarcinoma

Che cos'è?

Il carcinoma epatocellulare (HCC) è causato dalla proliferazione maligna degli epatociti che danno origine a singoli noduli o a noduli diffusi in tutto fegato. Nella stragrande maggioranza dei casi si sviluppa su una preesistente malattia cronica di fegato e più frequentemente in soggetti affetti da cirrosi epatica.

L'HCC è il sesto tumore più frequente nel mondo, e la terza neoplasia come causa di morte per cancro con una significativa prevalenza nel il sesso maschile.

Cause

- *Cirrosi Epatica.* L'epatocarcinoma, soprattutto nei paesi occidentali, si associa frequentemente alla cirrosi epatica, una malattia secondaria ad una patologia cronica del fegato. Nel tempo la morte delle cellule epatiche, le quali vengono sostituite da un tessuto

fibroso cicatriziale, altera la normale struttura del fegato e ne compromette progressivamente la funzionalità. A seguito di un danno cronico inoltre le cellule epatiche aumentano il ritmo delle divisioni cellulari e ciò implica un maggior rischio di errori nella sintesi del DNA e quindi la possibilità di mutazioni e il conseguente sviluppo dell'HCC. Nelle aree del Nord-Italia circa un terzo dei tumori del fegato sono attribuibili alla cirrosi epatica secondaria all'abuso di bevande alcoliche.

- *Epatiti Virali.* Anche la presenza di un'epatite virale di tipo B o C predispone all'insorgenza dell'HCC. Il virus dell'epatite B è in grado di inserire il proprio DNA nel DNA degli epatociti causandone una proliferazione anomala e aumentando così la possibilità di insorgenza dell'HCC. Il virus dell'epatite C invece agisce producendo una proteina virale, la "NS5B" che degrada velocemente una proteina umana "p105RB", che normalmente agisce da oncosoppressore controllando l'eccessivo proliferare delle cellule epatiche. L'epatite B come causa di tumore al fegato è destinata lentamente a ridursi grazie alle campagne preventive con il vaccino anti HBV. Anche nei pazienti affetti da epatite C si sta già notando una netta riduzione dell'incidenza dell'HCC grazie all'efficacia dei nuovi farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) che portano alla guarigione in quasi il 99 % dei casi.
- *Steatosi epatica.* La steatosi epatica o "fegato grasso" attualmente è presente in circa il 30% della popolazione. I fattori di rischio principali sono rappresentati dall'obesità, dal diabete mellito tipo 2 e dalla vita sedentaria. Circa il 3% dei soggetti con steatosi epatica sviluppa poi una forma più severa con infiammazione e fibrosi del fegato che predispone significativamente all'insorgenza dell'HCC. Diversi studi hanno inoltre dimostrato che la predisposizione alla neoplasia del fegato ha una base genetica dove sono implicate diverse mutazioni genetiche che favoriscono l'accumulo di grasso, l'infiammazione e la fibrosi del fegato.
- *Altre cause.* Anche il danno epatico provocato da ingestione o inalazione di tossici può predisporre al tumore epatico. Tra le sostanze di natura alimentare possono risultare cancerogene le nitrosamine derivate dal metabolismo dei nitrati, alcune tossine dei funghi come le aflatossine mentre tra i composti chimici possiamo citare l'arsenico e il cloruro di vinile. Fattori predisponenti sono inoltre il deficit di α -1-antitripsina, la malattia di Willson, e l'emocromatosi.

Sintomi

Nelle prime fasi della neoplasia del fegato il paziente può essere asintomatico per cui risulta molto importante conoscere e valutare i fattori di rischio per una diagnosi precoce.

Eventuali sintomi possono includere:

- Stanchezza
- Dolore sul lato destro dell'addome superiore o sulla schiena e sulla spalla
- Nausea
- Debolezza
- Sensazione di pienezza o gonfiore
- Perdita di appetito
- Perdita di peso
- Febbre
- Ittero (ingiallimento della pelle e del bianco degli occhi)

Diagnosi

La diagnosi precoce di HCC può essere fatta monitorando tutti i pazienti affetti da cirrosi epatica o da malattie epatiche croniche predisponenti al tumore.

La diagnosi si avvale di:

- *Esami strumentali:* l'*ecografia dell'addome* rappresenta attualmente l'indagine di prima scelta nella diagnosi precoce dell'HCC e deve essere effettuata ogni sei mesi nei pazienti affetti da cirrosi epatica. La *TAC* e la *RMN* vengono eseguite per una conferma diagnostica di una eventuale lesione epatica riscontrata con l'ecografia. La *biopsia epatica* di solito si esegue quando le varie indagini radiologiche non sono state dirimenti nel sospetto diagnostico.
- *Esami di laboratorio:* vanno eseguiti i dosaggi delle transaminasi (ALT e AST), delle GGT, della Fosfatasi Alcalina e della Bilirubina. La diagnosi può essere supportata anche dal dosaggio dell' α -feto-proteina (AFP). Questa proteina è presente nel feto ma non nel fegato adulto e la sua presenza indica che la cellula epatica sta perdendo le sue caratteristiche di differenziamento e quindi la presenza di un tumore. Nell'adulto normale i valori di AFP sono normali se < 10 ng/ml e quindi valori maggiori di 200 ng/ml devono essere considerati altamente sospetti per HCC. Visto che i valori di AFP sono alterati in solo il 25% dei pazienti affetti da HCC, attualmente la determinazione dell'AFP viene applicata per valutare l'eventuale recidiva del tumore dopo terapia.

Prognosi

La prognosi del tumore del fegato dipende da una serie di variabili tra cui: la dimensione e il numero di lesioni neoplastiche, lo stadio della malattia cirrotica, le caratteristiche intrinseche della neoplasia e l'eventuale risposta alla terapia. Recentemente è stata pubblicata una edizione aggiornata di una classificazione prognostica dell'HCC integrata con le linee guida terapeutiche per ogni stadio della malattia: BCLC (Barcellona Clinic Liver Cancer).

Terapia

- *Intervento Chirurgico:* rimane ancora oggi il trattamento di scelta per i pazienti con tumore del fegato, ma tale procedura è condizionata dal numero delle lesioni, dalle dimensioni e dallo stadio della cirrosi, per cui, solamente il 25% dei pazienti affetti da HCC può effettuare la resezione epatica. Inoltre, l'intervento chirurgico ha un tasso di recidiva a 5 anni di più del 50%.
- *Trapianto di Fegato:* rappresenta una opzione terapeutica dell'HCC ma è condizionata dal numero delle lesioni neoplastiche, che devono essere meno di tre e ognuna di diametro inferiore ai tre centimetri, il paziente non deve presentare altre importanti comorbidità, non deve avere una età superiore ai 70 anni e deve essere esclusa la presenza di lesioni neoplastiche in altra sede. Il trapianto rappresenta una cura per l'HCC perché oltre al tumore si elimina anche la sua causa cioè la cirrosi epatica. La sopravvivenza a 5 anni dal trapianto è molto elevata e solo di poco inferiore ai pazienti trapiantati per sola cirrosi.
- *Trattamenti ablativi locoregionali:* sono condizionati dallo stadio di malattia e dal numero delle lesioni. I principali sono:

- a) *L'alcolizzazione*, si effettua quando le lesioni sono meno di tre e di piccole dimensioni. L'alcol determina una necrosi coagulativa delle cellule neoplastiche, e le sedute possono essere ripetute nel tempo.
- b) *La Radiofrequenza o le Microonde*: sono metodiche che generano calore nella lesione neoplastica creando necrosi. Si effettuano attraverso la cute inserendo degli aghi che centrano la neoplasia o, in casi selezionati, durante l'intervento chirurgico. Queste procedure sono molto efficaci per neoplasie di diametro inferiore ai 3 cm.
- c) *La chemioembolizzazione*: è una tecnica che si esegue per via arteriosa che permette di raggiungere i vasi epatici e di iniettare localmente le sostanze chemioterapiche e ischemizzanti. Questa tecnica viene riservata ai pazienti con lesioni epatiche multiple che non possono effettuare le procedure precedenti.
- d) *La radioembolizzazione con Yttrio⁹⁰*: la sostanza radioattiva viene introdotta nella neoplasia con la stessa metodica della chemioembolizzazione e di solito viene eseguita per lesioni singole di diametro superiore ai 5 cm.
- e) la *radioterapia* attualmente viene applicata per la cura dell'HCC ma ancora oggi non ci sono dati confortanti sui risultati forniti da tale metodica.

Terapie sistemiche

Si basano sull'utilizzo di farmaci orali antiangiogenetici che agiscono prevalentemente riducendo il rifornimento arterioso di sostanze nutritive alla neoplasia. Recentemente sono stati approvati dei farmaci ad azione antiangiogenetica e immunoterapica che assieme hanno un effetto sinergico. Quest'ultima categoria di farmaci rappresenta oggi la prima linea di trattamento sistemico in quanto i risultati sulla sopravvivenza sono molto incoraggianti. Tutti questi farmaci hanno tuttavia degli effetti collaterali molto importanti e a causa di ciò circa il 25-30% dei pazienti deve sospendere la terapia.