

COPEV news

PERIODICO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA PREVENZIONE E LA CURA DELL'EPATITE VIRALE "BEATRICE VITIELLO"
AUT. DEL TRIBUNALE DI MILANO N. 138 DEL 15/3/1997 - SPEDIZIONE IN ABBONAMENTO POSTALE, D.L. 353/2003, ART. 1, COMMA 2, DEB. MILANO

IMPREVISTI



L'IMPREVISTO NELLA SCIENZA

**BIOPSIA EPATICA:
QUANDO, COME
E PERCHÉ**



**LA TACE E
IL TRATTAMENTO
MINI-INVASIVO
DELL'EPATOCARCINOMA**



EDITORIALE



L'HBV vent'anni dopo
la vaccinazione obbligatoria
promossa dalla COPEV

3

I GRANDI EPATOLOGI

La scoperta dell'HDV,
il virus dell'epatite Delta.

4

L'INTERVISTA



Biopsia epatica:
quando, come e perché

7

SOTTO LALENTE



La TACE e il trattamento
mini-invasivo dell'epatocarcinoma

10

SPECIALE COPEV

COPEV: le vie della
ricerca NON sono finite

13



In copertina

L'imprevisto nella scienza:
la copertina di questo
numero è dedicata
alla storia di un professore
rigoroso e ostinato e
di un imprevisto...

Anno 16 - Numero 1

Sede e amministrazione
C.so di Porta Romana, 51 - 20122 Milano

Direttore responsabile
Francesco Esposito

Prezzo
5 €

Progetto grafico e stampa
MacPro Studio, Milano

L'HBV vent'anni dopo la vaccinazione obbligatoria promossa dalla COPEV

Non possiamo non ricordare che quest'anno ricorre il ventennale dell'approvazione della legge 27 maggio 1991 n.165 che ha reso obbligatoria la vaccinazione contro l'epatite B e il ruolo della nostra Associazione in merito.

La situazione nel 1987, quando venne costituita la COPEV, non era certo rosea, dato che il sistema medico – istituzionale non era favorevole ad una vaccinazione obbligatoria estesa, prevalentemente per ragioni economiche e di libertà.

Tanto è vero che il Ministero della Sanità prevedeva già dal 1988 l'offerta gratuita della vaccinazione solo alle categorie a rischio.

La Copev cercò subito di sensibilizzare l'opinione pubblica sull'opportunità della vaccinazione di massa e stimolò la presentazione di una proposta di legge al riguardo avvenuta il 25 novembre 1988.

Riguardo alle osservazioni dei detrattori della vaccinazione di massa, in relazione al presunto oltraggio alla libertà del cittadino: "La vaccinazione o è obbligatoria o non è". A conferma di ciò ricordo due iniziative assunte dalla Copev dopo la promulgazione della legge. Con il patrocinio del Comune di Milano la Copev invitò alla vaccinazione i giovani dai 13 ai 25 anni, ma la risposta fu estremamente modesta. Sempre con il patrocinio del Comune di Milano la Copev cercò di offrire la vaccinazione agli extracomunitari ma l'esito fu negativo.

Quanto all'eccezione relativa ai costi economici la proposta di legge n. 3398 del 25 Novembre 1988, presentata da oltre 200 Parlamentari di tutti gli schieramenti politici, dimostrava che il risparmio dei costi sociali dovuti alla malattia superava di gran lunga quelli della vaccinazione, e un recente studio ha confermato tale assunto.

La Copev organizzò un importante convegno a Milano il 13 aprile 1991 nell'ambito della giornata della prevenzione organizzata dai Lions.

E quindi è con una punta di orgoglio che mi sento di affermare che senza il contributo Copev la legge 165/1991 non avrebbe visto la luce così presto e prima al mondo.

*Sintesi dell'intervento del Presidente COPEV Avvocato Ernesto Vitiello al convegno
Towards the elimination of hepatitis B – celebrating 20 years of vaccination in Italy,
Milano 11 novembre 2011*

La scoperta dell'HDV, il virus dell'epatite Delta.

Storia di un professore rigoroso e ostinato. E di un imprevisto

Tutto comincia con l'osservazione casuale di un'anomalia da parte del professor Mario Rizzetto, all'epoca ricercatore all'Ospedale Mauriziano di Torino. Prosegue con un viaggio Oltreoceano. E si conclude con la scoperta di un nuovo agente epatitico dalle caratteristiche biologiche uniche nel mondo animale. Nel secondo capitolo dedicato ai ritratti dei grandi epatologi italiani, Copev News si occupa dell'irruzione dell'imprevisto nel tentativo di conoscere dell'uomo. La scienza infatti è piena di scoperte "per caso". Ma solo un metodo applicato con rigore, tenacia e pazienza instancabile è capace di valorizzare la fortuna e la casualità.



Professor Mario Rizzetto
Professore di Gastroenterologia
all'Università di Torino e Direttore
della divisione di Gastroepatologia
all'Ospedale Molinette
Tel. 011/6336397
mario.rizzetto@unito.it

È l'uomo che alla fine degli anni '70 ha scoperto il virus dell'epatite delta o epatite D (HDV), un insolito paradigma di infezione del fegato, un virus difettivo, incapace di sussistere in proprio, ma capace di attivarsi e divenire patogeno solo in presenza del virus dell'epatite B (HBV), quasi come un parassita. Si chiama Mario Rizzetto, Professore di Gastroenterologia all'Università di Torino e Di-

rettore della divisione di Gastroepatologia all'Ospedale Molinette, dove l'abbiamo intervistato per il secondo capitolo dei ritratti dei grandi epatologi italiani di COPEV NEWS.

Professore quando ha deciso di approfondire lo studio delle malattie epatiche?

Subito dopo la laurea, che ho conseguito nell'ormai lontano 1969. In quegli anni l'epatologia era ancora un campo assolutamente aperto, con poche certezze. Si stava sperimentando la biopsia epatica, ma le conoscenze erano esigue e il fascino per le nuove scoperte che si sperava potessero col tempo emergere era grande. Dunque fu per me una sorta di attrazione per l'ignoto, per uno spazio ancora aperto rispetto ad altre specialità dove invece c'erano già tanti punti fermi. Da studente universitario mi capitò poi di vincere delle borse di studio che mi offrirono l'opportunità di un soggiorno a Londra: qui visitai due ospedali e mi appassionai a quelli che erano gli albori dell'attività epatologica e gastroenterologica che in Italia non erano ancora definite.

La sua carriera è sempre stata legata a Torino, ma lei non è torinese...

In effetti mi sono laureato a Padova.

A Torino ci sono arrivato per svolgere il servizio militare e da allora non me ne sono più andato. In questa città si è sviluppata la mia attività professionale.

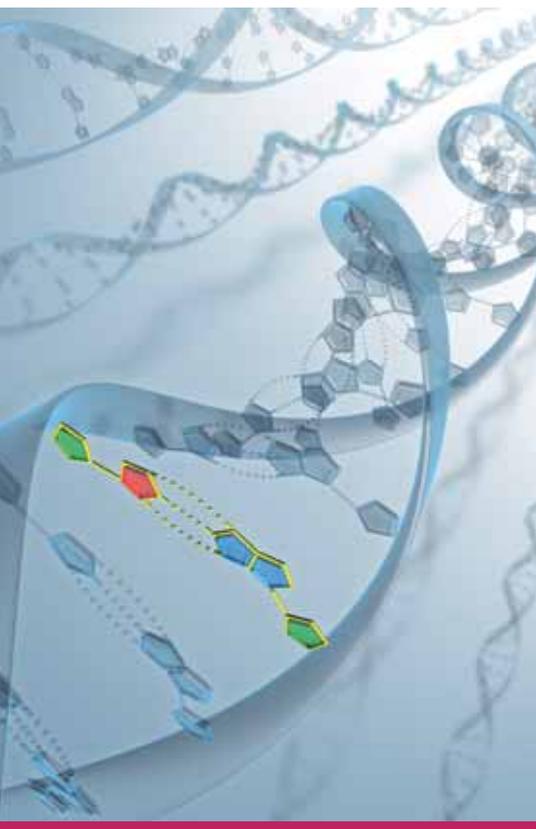
Ci racconti come è arrivato alla scoperta del virus Delta.

Bisogna ritornare per un attimo a Londra. Dopo essermi laureato, mi trasferii infatti per due anni in Inghilterra a svolgere attività di ricerca sulle malattie autoimmuni del fegato (la cirrosi biliare primitiva o CBP, la colangite sclerosante primitiva o CSP e l'epatite autoimmune AIH; sono patologie croniche che conducono a cirrosi, ndr). È stata l'occasione per imparare tutte le tecniche per eseguire l'immunofluorescenza (una tecnica messa a punto intorno al 1965 che consente di individuare la presenza di antigeni in un certo campione di tessuto utilizzando anticorpi "marcati" con sostanze fluorescenti, dette fluorocromi, il più impiegato dei quali è l'isotocianato di fluorescina: un colorante che assorbendo raggi ultravioletti emette una luce verdastra osservabile con un microscopio, ndr). Quando sono rientrato in Italia, nel 1973, la presenza di malattie autoimmuni era piuttosto esigua. Si stavano effettuando in quel periodo le prime osservazioni sui portatori dell'"antigene Austra-

lia" (alla fine degli anni '60 si trovò un antigene nel siero di un aborigeno australiano che successivamente venne chiamato HBsAg, antigene di superficie del virus B, da cui il nome di Antigene Australia, ndr), il marker principale di infezione da HBV. Il guaio allora era la grande variabilità del quadro clinico riscontrabile tra i suoi portatori: si variava dalle forme acute e fulminanti ai pazienti cronici, fino ai "portatori sani" di HBsAg. Si affermò l'uso di verificare la presenza nel fegato della particella "core" del virus B (vedi box 1), associata a infiammazione e prognosi infausta. Decisi allora di trasferire l'immuno-fluorescenza, quella metodologia che avevo imparato a Londra, da malattie che nel nostro Paese erano poco rappresentate rispetto a quanto accadeva nel Nord Europa alla ricerca degli antigeni virali del virus B nel fegato.

E che cosa accadde?

Accadde che verso la metà degli anni '70, utilizzando l'immuno-fluorescenza su tessuti di soggetti infetti da epatite B, ci rendemmo conto che qualcosa non tornava:



un antigene tissutale non quadrava rispetto alle conoscenze dell'epoca. Entrando più nel dettaglio: sulle prime, la positività per il "core" si associava alla presenza delle particelle dell'HBV, mentre poi si verificò che alcuni soggetti risultavano positivi al "core" senza che si potessero osservare particelle virali al microscopio. Curioso, no?

E che cosa ne avete concluso?

La curiosità per quell'anomalia ci portò ad approfondire i nostri studi per due anni. Ipotizzammo la presenza di un antigene non ancora descritto, doveva essere qualcosa di diverso dagli antigeni virali noti del virus B, ma non riuscivamo ancora a districarlo dall'HBV. Quello che è certo è che era presente solo nei soggetti che avevano una malattia causata dal virus dell'epatite B. La nostra ricerca fu accolta però con molta freddezza dalla comunità scientifica internazionale che pensava a una variante antigenica del virus B limitata all'Italia (anche perché nel Nord Europa il virus Delta ha

prevalenza bassa ed era difficile riprodurre le osservazioni del gruppo di Rizzetto, ndr). Finché intervenne una seconda circostanza imprevista e fortunata.

Ce la può raccontare?

A causa di uno dei tanti trasferimenti da un ospedale all'altro del mio primario di allora, il professor Giorgio Verme, si aprì un'opportunità di movimento anche per me. Così partii alla volta degli Usa portando con me le mie osservazioni per approdare nei laboratori di Bethesda, dove lavoravano i ricercatori Gerin e Purcell. Qui si rivelò decisiva la possibilità di impiegare il metodo sperimentale che applicammo sugli scimpanzé, un gruppo di primati sensibili al virus B. Senza la sperimentazioni su questi animali sarebbe stato quasi impossibile dimostrare in maniera sufficientemente convincente che quanto avevamo osservato non era un semplice componente del virus B, ma un virus parassita, satellite dell'HBV, che viveva con lui ed era capace a un certo punto di inibire le



sue repliche. Avevamo individuato il virus Delta.

Che caratteristiche ha questo virus?

Si tratta di un virus a RNA e non a DNA come il virus B. Il dato sorprendente è questa sua dipendenza biologica da un virus geneticamente eterogeneo come l'HBV, qualcosa di inusitato nel regno animale, che è invece piuttosto frequente nella virologia vegetale.

Per questo si è ipotizzato che l'HDV fosse in realtà analogo a un "viroide" (il viroide è un agente infettivo simile a un virus, scoperto nel 1971 da Theodor Diener e costituito da una piccola molecola di RNA circolare; essendo un gradino più in basso dei virus nella scala evolutiva, si tratta di un composto chimico e non di un organismo vivente, ndr) **vegetale?**

È una analogia che è poi stata confermata dagli studi successivi. L'HDV possiede caratteristiche molecolari uniche nel mondo animale che gli consentono di replicare attraverso meccanismi semplici e diversi

da quelli degli altri virus animali noti.

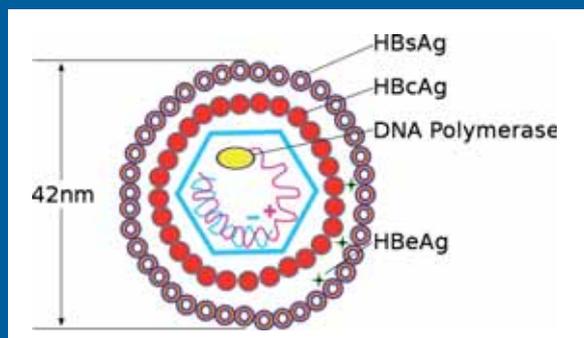
Qual è la situazione attuale dell'epatite Delta?

L'epatite Delta è drasticamente calata perché dipendendo dal virus B ne ha seguito le sorti. Da 40-45 casi per centomila abitanti di epatite B acuta negli anni '80, oggi siamo passati a un caso per centomila abitanti e questo grazie indubbiamente alla vaccinazione (resa obbligatoria dal 1991 proprio grazie all'impegno della COPEV), a cui si aggiunge una maggiore attenzione e conoscenza del problema che porta ad adottare tutte le precauzioni del caso. Certo non possiamo dire che la malattia sia del tutto scomparsa, persiste nelle vecchie generazioni, in chi non è stato vaccinato (al momento tutti i trentenni sono stati vaccinati, gli adolescenti e i giovani adulti che erano le categorie più esposte all'epatite) e ultimamente si rivede negli immigrati che provengono da zone ad alta endemia, dove l'epatite B è ancora molto diffusa. Però questo è un problema relativo che coinvolge pochi soggetti a fronte di una popolazione vaccinata dove la malattia non ha modo di diffondersi.

La particella di Dane

Il virus dell'epatite B (HBV) è costituito dalla cosiddetta *particella di Dane*: si tratta di una particella sferica di 42 nanometri di diametro con un "core" centrale (che contiene un filamento circolare di DNA, parzialmente a doppia elica, oltre alla DNA polimerasi) circondato da un rivestimento di superficie, un involucro proteico esterno la cui proteina principale è l'HBsAg, ovvero il marker principale di infezione. Nel "core" è presente la proteina HBcAg, oltre a questa c'è l'HbeAg, una proteina che viene escretta ed è anche nota quale proteina del "pre-core" per la posizione del suo gene corrispondente all'interno del DNA virale.

La particella virale dell'HBV con le sue componenti principali.





Biopsia epatica: quando, come e perché

È lo strumento più preciso per rispondere a molte domande sulla causa di una malattia del fegato, la sua evoluzione, l'entità del danno e il trattamento più idoneo. Ma è anche una procedura invasiva da affrontare con tutte le precauzioni del caso. Nell'attesa che crescano di efficacia le strade alternative: come il Fibroscan e i Biotest.

Dottor. Luca Belli
direttore della Epatologia e
Gastroenterologia dell'Ospedale
Niguarda di Milano

La biopsia epatica è il prelievo realizzato attraverso un ago sottile di un piccolo frammento di tessuto del fegato che viene in seguito analizzato al microscopio per poter identificare e giudicare la severità di diverse malattie. Una procedura invasiva non esente da rischi spesso male accettata dal paziente. Ne parliamo con il dottor Luca Belli.

Può raccontarci quali sono questi rischi nel caso della biopsia?

Il rischio più ovvio andando a bucare un organo solido è che intervengano degli episodi di sanguinamento. Fortunatamente, da oltre 15 anni, le biopsie sono eco-assistite: una volta queste manovre venivano eseguite poco meno che alla cieca, rilevando l'area del fegato su cui effettuare il prelievo semplicemente mediante percussione. Oggi al medico biopsiatore viene in aiuto l'ecografista ed è una sonda ecografica a ultrasuoni a guidare e selezionare la traiettoria più sicura per l'ago, avendo come punto di riferimento le immagini morfologiche dell'organo create dal computer. Il dottore appoggia la sonda ecografica in genere sotto il margine costale destro e cerca di individuare la zona di parenchima (tessuto epatico, ndr) più sicura...



In che senso più sicura?

Bisogna pensare che se il fegato è composto di parenchima, al suo interno si trova la colecisti (*detta anche cistifellea o vescicola biliare, ndr*) che conviene senz'altro non bucare, per non parlare dei grossi vasi sanguigni che vanno accuratamente evitati. Ecco perché da quando le biopsie sono eco-assistite la procedura è molto più serena: il medico vede quello che fa e dispone di ecografi sempre più sofisticati e precisi. Questo tuttavia non elimina alcune problematiche...

Ad esempio?

Il primo ostacolo alla biopsia è l'ansia del paziente, una reazione comprensibile e del tutto giustificata. Difficile pensare che mentre il medico si appresta a entrare nel tuo fegato con un ago ben affilato tu possa rimanere

tranquillo. Così, per evitare guai, prima della procedura viene somministrata una blanda terapia ansiolitica.

Oltre agli ansiolitici quali sono gli altro accorgimenti che è opportuno seguire prima di sottoporsi a una biopsia?

Prima di eseguire la biopsia il paziente deve aver fatto tutti gli esami utili a valutare il rischio della procedura, in primo luogo il rischio anatomico, che solitamente si presenta nel caso di soggetti corpulenti o di persone con viscere interne posizionate in modo tale che una parte dell'intestino oppure dello stomaco mascheri parzialmente il fegato. All'interno del fegato è poi abbastanza frequente osservare alterazioni benigne come gli angiomi che è bene non toccare all'atto della biopsia. Un'altra controindicazione sono i

problemi alle vie biliari: in caso di vie biliari dilatate meglio non sottoporsi alla procedura, pena l'insorgere di complicanze di tipo infettivo. Per evitare guai tutti i pazienti fanno un'ecografia che serve ad acquisire una panoramica dell'accessibilità e delle condizioni del fegato su cui si deve intervenire. Parallelamente si esegue uno screening della coagulazione sanguigna, monitorando l'attività protrombinica e le piastrine. E poiché quest'ultimo indicatore a volte non è sufficiente, il giorno dell'esame biotico ogni paziente si sottopone a un test funzionale: basta un piccolo taglietto sulla pelle per verificare la capacità complessiva del sistema coagulatorio. Infine viene effettuato un elettrocardiogramma a scopo precauzionale: dinanzi a una manovra dolorosa sono infatti possibili aritmie e altre complicanze a carico del cuore.

Che cosa succede il giorno della procedura?

Se non ci sono problematiche particolari la procedura si effettua in regime di day-hospital. Il paziente arriva il mattino e per prima cosa si verifica che non abbia assunto farmaci in grado di alterare la coagulazione del sangue, tipicamente gli analgesici che possono prolungare il tempo di emorragia e di conseguenza rendere più pericolosa la biopsia. Particolarmente temuto è l'impiego dell'aspirina il cui effetto si prolunga nel tempo, anche

per diversi giorni. Ecco perché si chiede di sospendere l'impiego di questi farmaci almeno una settimana prima di sottoporsi a biopsia. Verificate queste pre-condizioni, il paziente entra nel day-hospital dove viene eseguita un'ecografia e viene somministrato un blando sedativo. Quando l'ansiolitico fa il suo effetto, si rivaluta la finestra ecografica e si pratica un'anestesia locale sul tramite di passaggio dell'ago. A questo punto, se il paziente è collaborante, la procedura è piuttosto semplice dal punto di vista tecnico. Centrare il fegato con l'ago non è difficile, paradossalmente è più complicato centrare una vena periferica. La difficoltà della biopsia non sta nell'atto in sé, ma deriva dalla combinazione tra l'ansia del paziente e i rischi anatomici.

E una volta effettuata la biopsia?

In genere il paziente resta in osservazione per 6-8 ore, viene monitorata la pressione sanguigna ed eseguito un prelievo dell'ematocrito per accertarsi che non sia anemizzato. Si verificano sia i segni indiretti di sanguinamento (tachicardia, ipotensione), sia la caduta dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito. Se non ci sono complicanze e il paziente è asintomatico, verso le 4 del pomeriggio può rientrare a casa. Viene comunque raccomandato il riposo per qualche giorno e soprattutto la permanenza nelle vicinanze del centro ospedaliero per almeno 2-3 giorni.

Quali sono le complicanze più comuni della biopsia?

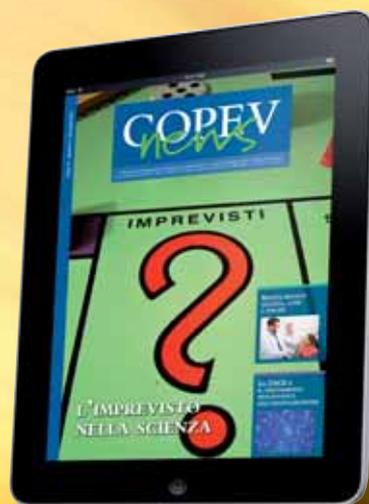
Evenienza relativamente frequente è il dolore, diffuso oltre che nella sede di puntura anche alla spalla, proprio perché è questo il territorio di irradiazione della capsula epatica. Nella maggior parte dei casi è gestibile con una blanda analgesia. Come abbiamo già ricordato sono assai temuti i sanguinamenti che restano comunque al di sotto dell'1-2% dei casi. Dobbiamo poi ammettere, e qui sono leciti gli scongiuri, che esistono casi tragici in cui la biopsia si è conclusa con la morte inaspettata del paziente. Ricordo una giovane donna arrivata qualche anno fa e biopsiata dai medici più esperti (questo lo sottolineo per dire quanto pesa in questo genere di eventi la fatalità), alla quale durante la procedura era stato lacerato un vaso arterioso che non appariva all'ecografo. D'altra parte l'ecografia non mostra i vasi, ma la struttura del fegato. Insomma, come ogni procedura eseguita da uomini, anche la biopsia non è a rischio zero. La cosa importante è mettere in pratica tutte le contromisure disponibili a far sì che certe fatalità non si presentino, tanto più se rischiano di venirne coinvolti soggetti che conducono una vita normale.

Quando è consigliabile ricorrere alla biopsia?

Le biopsie si fanno per due motivi.

Vuoi ricevere il Copev News via e-mail?

Se sei interessato a ricevere comodamente nella tua casella di posta elettronica la rivista in formato pdf (leggibile da qualsiasi computer o mobile device), manda una messaggio per richiederlo al seguente indirizzo di posta elettronica: segreteria@copev.it



Innanzitutto per capire perché un soggetto ha gli esami del fegato alterati. È vero che nella maggior parte dei casi bastano gli esami del sangue ad orientare il medico, senza il bisogno di sottoporsi a procedure particolari, ma purtroppo non è sempre così. Ci sono quadri clinici complessi dove diversi fattori concorrono all'alterazione dei valori epatici e in certi casi può essere necessario capire qual è il fattore prevalente. Così il medico suggerisce la biopsia. Molto più esteso è l'utilizzo della biopsia per verificare la severità del danno epatico e la sua progressione segnalate dall'accumulo di fibrosi. In effetti in presenza di un qualsiasi danno epatico, il fegato cerca di compensarlo sostituendo il tessuto sano con tessuto fibrotico. Infine l'accumulo di fibrosi può portare alla cirrosi, un brutto termine che descrive la fibrosi severa, ovvero l'apposizione di tessuto connettivo non vitale fino a distorcere la struttura dell'organo. L'esempio tipico è quello del paziente con epatite C, un'affezione che tende a cronicizzare una grossa fetta dei soggetti infettati con una evoluzione clinica nel tempo molto lenta: il processo dall'epatite acuta a quella cronica con accumulo di fibrosi impiega anche decenni per completarsi.

Come si valuta la gravità di una cirrosi?

Per stadiare la gravità di una cirrosi di solito si impiega la scala di Ishak che individua 6 gradi di fibrosi: man mano che si procede lungo questi score, ci si avvicina alla cirrosi. La cirrosi ha poi a sua volta una storia e può complicarsi con la formazione per esempio di ascite, ittero o encefalopatia. Proprio perché l'evoluzione di queste malattie è molto lunga e spesso sono coinvolti soggetti giovani conoscere l'entità del danno epatico può essere importante anche per decidere il tipo di trattamento. D'altra parte si tratta di trattamenti prolungati, con molti effetti collaterali, non privi di rischi e assai costosi.

In conclusione si può dire che la biopsia rimane il gold standard di



Uno dei pericoli della biopsia epatica è il rischio anatomico cioè la puntura accidentale delle viscere vicino al fegato.

riferimento per la fibrosi?

Certo, anche se la procedura presenta degli indubbi limiti...

Quali?

Se lei pratica una biopsia in due punti diversi del fegato può ottenere due risultati diversi perché il processo della fibrosi non è omogeneo in tutto l'organo. Inoltre e possono esserci errori di campionamento. Per questo in biologia si parla sempre e solo di probabilità...

E il fibroscan?

Da qualche anno sono disponibili due approcci diversi per la valutazione della fibrosi ognuno coi suoi vantaggi e i suoi limiti. Uno è il famoso fibroscan, uno strumento che emette impulsi acustici attraverso una sonda da posizionare sopra il fegato. Col variare della rigidità del tessuto che l'impulso attraversa la riflessione dell'onda acustica è più o meno modulata. Il numero che indica la rigidità del fegato, il PK, è tanto più alto quando maggiore è il grado di fibrosi epatica.

Quali sono i limiti del fibroscan?

Il guaio è che si tratta di un sistema assai efficace solo nei casi estremi: se il fegato è molto sano oppure al contra-

rio se è cirrotico, mentre tutto quello che sta nel mezzo rimane nell'indistinto. Detto questo, il fibroscan è un congegno che trova applicazioni utili: anche verificare che in un fegato non c'è fibrosi è un'indicazione importante, così come sapere che è molto diffusa. L'altro limite è che presenta ulteriori elementi di incertezza, ad esempio nella fase di acuzie dell'epatite, quando le transaminasi sono molto alte. In queste condizioni l'infiammazione del fegato dovuta alla transaminasi alta fa sì che si sovrastimi la fibrosi.

Che cosa ne pensa della valutazione della fibrosi mediante l'impiego dei bio-market?

Sono stati fatti molti sforzi per cercare d'identificare un insieme, un pool di parametri bio-umorali che considerati nel loro insieme correlassero con la fibrosi. Ce ne sono almeno una decina, il più famoso forse è il fibrotest che tiene conto di parametri bio-umorali ed enzimatici insieme ad alcune caratteristiche del paziente come il sesso e l'età. Si tratta di una procedura assai utilizzata in Francia, ma che per il momento risulta utile soprattutto in casi estremi, come il fibroscan, mentre per gli stadi intermedi di fibrosi ha minore riproducibilità e specificità.



La TACE e il trattamento mini-invasivo dell'epatocarcinoma

L'epatocarcinoma, la quinta causa di morte per tumore nella popolazione mondiale, si affronta oggi nel 75% dei casi con chemio-embolizzazione e termoablazione. Due tecniche semplici da eseguire, spesso in anestesia locale, veloci da realizzare e facilmente replicabili. Con molti vantaggi soprattutto in caso di paziente cirrotico. Ecco come funzionano e come si svilupperanno nel (prossimo) futuro

Dott. Giovanni Paone
in forze all'Unità Operativa Centro
Trapianti fegato e Polmone.

L'epatocarcinoma è uno dei tumori più diffusi con 500.000 nuovi casi nel mondo (rappresenta la quinta causa di morte per tumore nella popolazione generale) e 10.000 in Italia. È una patologia strettamente correlata alla presenza della cirrosi epatica (soprattutto quella HCV correlata), anch'essa negli ultimi anni in crescita per l'aumentare dell'età media della popolazione.

Le tecniche chirurgiche per affrontare l'epatocarcinoma, cioè il trapianto e la resezione, possono essere adottate solo per il 25% dei pazienti (1-5% trapianto e 5-20% resezione). L'ammisione al trapianto in particolare deve rispondere a precisi criteri (i Criteri Milano) e i tempi di attesa fanno sì che il 50% dei pazienti in lista d'attesa ne escano per la progressione della malattia. In conclusione il 75% dei pazienti deve essere trattato con terapie loco-regionali o di supporto come la chemio-embolizzazione epatica (TACE, acronimo di *transcatheter arterial chemoembolization*), oggi uno dei trattamenti più diffusi per il tumore epatico non resecabile, e la termoablazione. Ne parliamo con il dottor Giovanni Paone, in forze all'Unità Operativa Centro Trapianti fegato e Polmone.

Ci può spiegare che cos'è la chemio-embolizzazione?

È una tecnica che si sovrappone all'arteriografia (*l'indagine radiologica della*

morfologia di un'arteria e dei suoi rami, attuata mediante l'introduzione nell'arteria di una sostanza opaca ai raggi X, ndr) una procedura che è solo diagnostica e serve a evidenziare la vascolarizzazione del distretto che viene contrastato. Il radiologo punge all'inguine l'arteria femorale e risalendo con una cannula arriva fino al tripode celiaco, all'arteria mesenterica o agli altri vasi che si dipartono dall'aorta. Lì inietta il mezzo di contrasto che viene portato in circolo dal flusso sanguigno e va ad evidenziare prima tutto il distretto vascolare arterioso, poi quello venoso: nel fegato la vena porta.

Perché è così importante tracciare la rete dei vasi sanguigni?

Perché i tumori, per definizione, sono molto vascolarizzati, almeno nella stragrande maggioranza dei casi (solo pochi epatocarcinomi fanno eccezione, una piccola famiglia molto pericolosa perché poco visibile). Con il mezzo di contrasto si riesce a penetrare fin nelle diramazioni più sottili del distretto periferico dove si sospetta si annidi il tumore, individuato con metodiche diverse, come l'ecografia o la Tac. Si mettono così in evidenza i vasi che irrorano il tumore, di solito cresciuti rispetto alla norma perché una delle caratteristiche dei tumori è l'angiogenesi: l'epatocarcinoma, come un parassita, produce sostanze che stimolano la formazione di nuovi vasi sanguigni per nutrirsi. La chemio-embolizzazione sfrutta questa caratteristica andando prima a contrastare questi vasi in modo da renderli visibili

e poi iniettando sostanze particolari. Fino a qualche tempo fa si utilizzava il lipiodol che era un semplice composto oleoso capace di bloccare l'afflusso di sangue verso il nodulo. Poi al lipiodol si sono aggiunti farmaci per effettuare una chemioterapia loco regionale, senza peraltro togliere un effetto tossico generale perché il chemioterapico si diffonde anche altre sedi. Oggi si iniettano microsferi di polistirolo della dimensione di pochi micron, che hanno innanzitutto un effetto meccanico di chiusura dei vasi, bloccando l'afflusso del sangue, e possono essere associate a chemioterapici. L'ultimissima evoluzione prevede di associare immunoglobuline o sostanze citotossiche biologiche che vengono portate in sede dalle microsferi agendo per un tempo prolungato, col vantaggio



Nella chemio-embolizzazione il mezzo di contrasto iniettato nell'arteria femorale viene portato in circolo dal flusso sanguigno.

di non diffondersi altrove perché le microsferi si “incastrano” sull’obiettivo. Ma si possono impiegare anche sostanze radioattive, come l’ittrio, un radionuclide emettitore puro di radiazioni Beta ad altissima energia che decade dopo brevissimo spazio per cui agisce soltanto in una specifica sede distruggendo le cellule.

Quali sono i risultati?

Direi molto buoni. Col lipiodol c’era soltanto l’idea di evidenziare il nodulo: nei controlli successivi si poteva vedere quel che restava di questo olio, una sorta di calcificazione, e così si considerava soffocato il tumore che poi però ricresceva da qualche altra parte, magari in zone adiacenti. Adesso è possibile eradicare completamente i noduli tumorali, in particolare combinando la chemio-embolizzazione con la termoablazione.

Può descrivere in breve come funziona la termoablazione?

La termoablazione in radiofrequenza è una terapia loco-regionale in grado di distruggere un tessuto. Dal 1993 viene impiegata clinicamente per il trattamento di alcuni tumori epatici. Tecnicamente si avvale di un apparecchio erogatore che converte la normale energia fornita dalla corrente elettrica in corrente alternata con onde di frequenza di 480-500 KHz. La corrente viene così collegata ad un elettrodo attivo a forma di ago, inserito nel tumore, e viene dispersa tramite un elettrodo passivo a forma di piastra, applicato alla cute del paziente. Gli ioni tissutali si agitano nel tentativo di seguire i cambiamenti di direzione della corrente elettrica alternata. Tale agitazione produce calore (50-100° C) intorno all’elettrodo. In pratica il corpo umano diventa parte di un circuito elettrico. L’indicazione principale alla termoablazione è l’epatocarcinoma, i vantaggi sono che non provoca perdita di tessuto non neoplastico a differenza che nelle resezioni o nelle TACE non selettive; ha basso rischio, è ripetibile alla comparsa di nuove lesioni, costa poco ed è relativamente semplice: per eseguirla basta una anestesia locale.



La chemio-embolizzazione mette in evidenza i vasi sanguigni che irrorano il tumore fin nelle diramazioni più sottili.

Un bel passo avanti rispetto a un intervento di resezione...

Tra l’altro l’epatocarcinoma è generalmente legato a un quadro di cirrosi e quando c’è cirrosi è solo questione di tempo: al primo nodulo ne seguono invariabilmente altri. Il che rende problematico seguire la strada della resezione che può essere eseguita un numero limitato di volte. Oggi invece, affidandosi a mani esperte, si potrebbe in teoria procedere quasi all’infinito combinando chemio-embolizzazione e termoablazione, due tecniche che distruggono solo l’area interessata dal tumore. Certo il radiologo dev’essere molto bravo a scandagliare le arteriole di afferenza e avere anche un pizzico di fortuna perché non sempre i vasi sono raggiungibili. Per quanto riguarda la termoablazione è disponibile da qualche tempo l’evoluzione del microonde che è un po’ più pericolosa ma più potente, in grado di necrotizzare completamente il nodulo.

Davanti all’epatocarcinoma esiste un criterio per scegliere la strada della chemio-embolizzazione piuttosto che quella della termoablazione?

Io le considero due strade complementari: due trattamenti in anestesia locale, locoregionali (nel senso che agiscono solo in una specifica sede) e molto mirati. Entrambe funzionano

bene nel caso del paziente cirrotico e possono essere utilizzate anche per metastasi su un fegato normale. I risultati della termoablazione in mani esperte sono ottimi, io stesso ho pazienti di una certa età con cirrosi avanzata puliti da tumore ormai da sei-sette anni. L’unica preconditione è un certo livello di pratica da parte dell’operatore poiché è una metodica molto operatore-dipendente. La chemio-embolizzazione dipende invece di più dalla vascolarizzazione. In caso di paziente cirrotico con nodulo o più noduli individuati attraverso Tac, risonanza magnetica, arteriografia o biopsia, il mio consiglio è di cominciare con la termoablazione percutanea o laparoscopica che può essere ripetuta diverse volte. Certo, questa tecnica può essere eseguita su due o al massimo tre noduli contemporaneamente. Nel caso ci siano più noduli conviene cominciare direttamente con la chemio-embolizzazione così come nel caso in cui ci sia un solo nodulo, ma con una posizione particolare, pericolosa da raggiungere con l’ago oppure vicina a strutture che potrebbero essere danneggiate dal calore. Se ad esempio il nodulo si trova sulla superficie del fegato, vicino all’ilo epatico dove arriva la vena porta, conviene utilizzare la chemio-embolizzazione che agisce dall’interno. La laparoscopia ha poi aperto nuovi orizzonti...



In che senso?

Nel senso che negli ultimi 10 anni anche le lesioni difficili sulla superficie del fegato o vicine al colon possono essere trattate molto bene con la termoablazione facendo la laparoscopia. Una tecnica chirurgica che inserisce una telecamera nell'addome per mezzo di una piccola incisione cutanea, impiega un gas per distendere la cavità addominale, può spostare con strumenti appositi gli organi, e offre il vantaggio di vedere direttamente l'ago che entra nel nodulo, garantendo un livello di precisione eccezionale. È vero che ha una complessità un po' maggiore rispetto a una termoablazione perché comunque comporta un intervento chirurgico da fare in anestesia totale.

Che cos'è la termoablazione con microonde?

È un'evoluzione della termoablazione: fino a qualche tempo fa si operava con frequenze di circa 400 hertz. Le microonde - le stesse utilizzate comunemente per cucinare - hanno una maggior energia e agiscono con più velocità e incisività. Il problema è che bruciano tutto quello che incontrano nella sede oggetto d'intervento, per questo vanno maneggiate solo da operatori con grande esperienza. L'altro guaio è che spesso non è sempre perfettamente prevedibile il diametro del "buco" che andranno a produrre nel fegato: è capitato che prevedendo un raggio d'azione di 2-3 centimetri si sia prodotta una necrosi di 6-8 centimetri. Ad ogni modo la chemio-embolizzazione è stata un po' sostituita da queste

nuove metodiche locoregionali un po' invasive operate da radiologi piuttosto che da chirurghi.

Alla chemio-embolizzazione rimane un grosso ruolo nei "trattamenti ponte", quegli interventi che si effettuano tra l'iscrizione di un paziente nella lista del trapianto di fegato e il momento in cui riceve l'organo. Un lasso di tempo lungo il quale il malato, che è sempre un cirrotico, può sviluppare un nodulo di epatocarcinoma. Per eliminare il pericolo tumorale quando non è possibile eseguire la termoablazione si ricorre alla chemio-embolizzazione. Anche se questa tecnica introducendo cannellini sottili nell'arteria epatica che poi serve per fare l'anastomosi (*collegamento tra vasi sanguigni*, ndr) in sede di trapianto, potrebbe danneggiarla. Occorre valutare i pro e i contro, ma in generale la chemio-embolizzazione è un grosso aiuto perché permette al paziente che scopre di essere neoplastico di arrivare al trapianto privo di neoplasia o con una neoplasia molto ridotta di volume.

Direi che questa tecnica che attualmente viene eseguita dai radiologi è una metodica che va considerata come complementare rispetto a tutte le altre per arrivare all'ottimizzazione dell'eradicazione del tumore.

Quando invece è opportuno ricorrere alla resezione?

Le tecniche mini invasive di cui abbiamo parlato rappresentano il futuro della chirurgia epatica. Non ha più senso oggi in caso di noduli singoli e di piccole dimensioni (fino ai 3-4 centimetri)

procedere alla resezione, soprattutto se il nodulo è in profondità. Conviene tentare prima una di queste metodiche che come ho detto sono in teoria ripetibili all'infinito. La resezione è un taglio, non è priva di complicanze, richiede una degenza di almeno 8-10 giorni, e poi non può dare la garanzia che non si formino più altri noduli in quella sede o in sedi adiacenti. E se si dovesse intervenire con una nuova resezione le complicanze operatorie potrebbero essere importanti. Ricordiamo che per i pazienti cirrotici un intervento chirurgico è un'esperienza molto pesante. Tornare poi su un paziente già operato significa mettere mano a tutte le aderenze che sono in genere molto vascolarizzate, visto che il cirrotico ha anche una notevole ipertensione portale, e vanno a coprire la zona lesa. Toglierle significa far fronte a notevoli problemi di sanguinamento per di più potendo contare su una coagulazione ridotta. Un quadro molto complicato rispetto all'intervento di termoablazione per cui è sufficiente infilare un ago e in poco più di 10 minuti tutto è finito. Se poi si impiega il microonde bastano addirittura 4-5 minuti per necrotizzare il tumore...

Quale sarà il futuro nel trattamento dell'epatocarcinoma?

Oggi sono già utilizzate tecniche di chemioembolizzazione che fanno uso di sostanze radioattive oppure cellule staminali o ancora sostanze che riducono l'angiogenesi del tumore portate in loco. Sono tutte strade che conosceranno nuovi sviluppi. Esistono poi metodiche già impiegate da alcuni anni che utilizzano le onde dell'ecografia portate ad alta potenza, le quali focalizzate sul nodulo da una macchina che purtroppo costa parecchi milioni di euro riescono a distruggere il tumore dall'esterno. Altre tecniche sfruttano la luce laser, portata in sede con la puntura del nodulo: l'ago si ferma appena prima del tumore, a quel punto si inserisce nella cannula la fibra di vetro sulla quale viaggia il laser e in questo modo si distrugge l'epatocarcinoma. Sono tutti sistemi che mirano a eliminare il bersaglio nel modo più preciso e meno invasivo possibile.



COPEV: le vie della ricerca NON sono finite

Grazie al contributo dei benefattori, dei soci e di chi sceglie di devolvere alla COPEV il 5X1000 sono tanti i progetti di ricerca attivi nel campo delle epatiti virali, dei trapianti di fegato e dei tumori maligni epatici, pubblicati dalle più importanti riviste scientifiche internazionali. Un segno di speranza per tutti i malati, come documenta il direttore scientifico della nostra Associazione, professor Luigi Rainiero Fassati



Prof Luigi Rainiero Fassati
Direttore scientifico COPEV

La ricerca scientifica costituisce la missione più importante della COPEV e ad essa sono interamente dedicati i finanziamenti che provengono dalla Casa di Accoglienza, dal cinque per mille e dalle donazioni dei Soci e di altri Benefattori.

I campi di ricerca sono diretti verso le patologie del fegato, ma più specificamente verso le epatiti virali, i trapianti di fegato e i tumori maligni epatici. I Ricercatori che collaborano attivamente con la COPEV sono scienziati di altissimo livello che fanno capo alle università di Milano, Pavia e Padova, alla Fondazione Policlinico di Milano, all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO), all'ospedale di S Donato e a quello di Lecco.

La conferma della validità della ricerca che utilizza il contributo della

COPEV è documentata dalla pubblicazione dei lavori sulle più importanti riviste scientifiche internazionali del settore: *Journal of Hepatology, Gastroenterology, Cytometry, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.*

Molto sinteticamente le ricerche attualmente in corso sono le seguenti:

- 1) studio della relazione tra cirrosi epatica e sindrome da risposta infiammatoria sistemica. Tale sindrome si associa frequentemente ai pazienti che soffrono di cirrosi avanzata ed è causa di gravi complicazioni come l'ipertensione portale e l'encefalopatia epatica che possono portare a morte i pazienti.
- 2) studio su un particolare tipo di globuli bianchi del sangue, le cellule NK, nei pazienti con cirrosi epatica conseguente a epatite da virus C e sottoposti a trapianto di fegato
- 3) studio sulle differenti risposte delle cellule NK durante le infezioni di virus B e C con dimostrazione che queste cellule reagiscono diversamente a seconda che i pazienti siano affetti da epatite B o C spiegando così il differente decorso delle due malattie nell'uomo
- 4) ricerca per l'identificazione e la caratterizzazione della cellula staminale tumorale epatica. Con questo studio sperimentale ci si propone di individuare nell'immediato futuro la farmaco resistenza, la tumorigenicità nell'animale e altre importanti acquisizioni nel campo dell'epatocarcinoma e del colangiocarcinoma.
- 5) studio sulla dinamica di ingresso

del virus dell'epatite B nel nuovo fegato al momento del trapianto e della sua radicazione dentro la cellula epatica

6) ricerca del virus C in diversi frammenti del seme di uomini affetti da epatite C per determinare la possibilità di trasmissione della malattia alla donna e al figlio.

7) studio sul ruolo delle cellule staminali da cordone ombelicale umano in un modello animale di malattia intestinale indotta mediante somministrazione di sodio solfato a topi NOD/SCID

Queste ricerche, anche se di difficile comprensione per i non addetti ai lavori, sono finalizzate a raggiungere importanti risultati sul piano pratico con notevoli vantaggi per i malati. Purtroppo però sono molto costose e i finanziamenti che la COPEV può offrire non sono sufficienti a garantire la copertura dei costi. L'impegno è dunque quello di trovare sempre più fondi per permettere il completamento degli studi in corso.



Anteprima

L'attività COPEV nelle scuole contro l'abuso di alcol

Dopo la campagna della Copev contro l'abuso di alcol condotta nelle scuole dal nostro direttore scientifico Professor Luigi Rainiero Fassati, riceviamo e volentieri pubblichiamo questa lettera arrivata dall'Istituto Oriani Mazzini.

Caro professore vorrei esprimerle, a nome anche di tutto l'Istituto, studenti e docenti insieme, la mia gratitudine per il suo intervento. È noto che i ragazzi, più che di prediche moralistiche o astratte lezioni teoriche hanno un estremo bisogno di uomini veri, che sappiano dare prova di responsabilità, coraggio, disponibilità, competenza, determinazione, qualità oggi assai rare. Forse non si eviterà che qualcuno possa commettere degli errori e tanto meno non verrà di colpo risolto il problema dell'alcolismo e della dipendenza, ma sicuramente è riuscito a toccare le coscienze e la sensibilità profonda di questi adolescenti, a trasformare un'emozione in pensiero, in breve a far 'maturare'. Grazie ancora e arrivederci,

Professor Massimo Fantini

Nel prossimo numero verrà dedicato uno spazio speciale a questa iniziativa...

News Alcol

Alcol: in 20 anni calano i consumi. Ma è allarme eccessi tra i giovani

È calato il consumo di alcolici, si beve in quantità moderate, ma gli eccessi tra i giovani non accennano a diminuire. È la fotografia delle abitudini di consumo dell'alcol degli italiani scattata dall'Osservatorio permanente sui giovani e l'alcol che, in occasione dei suoi vent'anni, ha presentato lo scorso ottobre i dati dell'elaborazione del Censis effettuata su sei indagini Osservatorio/Doxa. Pur essendo cambiati stili di uso e consumo e divertimenti tra i giovani italiani, in vent'anni si conferma stabile la platea dei giovani consumatori (75%) tra i quali si sono però indeboliti i meccanismi di auto-controllo con un conseguente aumento del binge drinking. Un fenomeno che evidenzia anche la parziale efficacia del controllo informale della famiglia e dei meccanismi di autoregolazione. Osservando la popolazione generale, emerge che il consumo di alcolici in Italia, diversamente che nel resto d'Europa, rimane integrato con l'alimentazione e con altri aspetti della vita sociale e relazionale. Dal paragone tra le fasce di giovani e giovani-adulti del 1991, 2000 e 2010 emerge un aumento dei consumi solo nella fascia d'età 25-34 anni mentre chi vent'anni fa aveva tra i 15 e i 24 anni oggi beve moderatamente. Tra i giovani adulti di 25-34 anni è cresciuto, negli ultimi vent'anni, il consumo di vino, birra, superalcolici e aperitivi e sono aumentati i fenomeni di abuso. Se il vino si consuma principalmente in famiglia, cresce il consumo di superalcolici tra amici, fuori pasto e in discoteca, della birra durante le vacanze e il consumo generale in compagnia del partner. Il calo

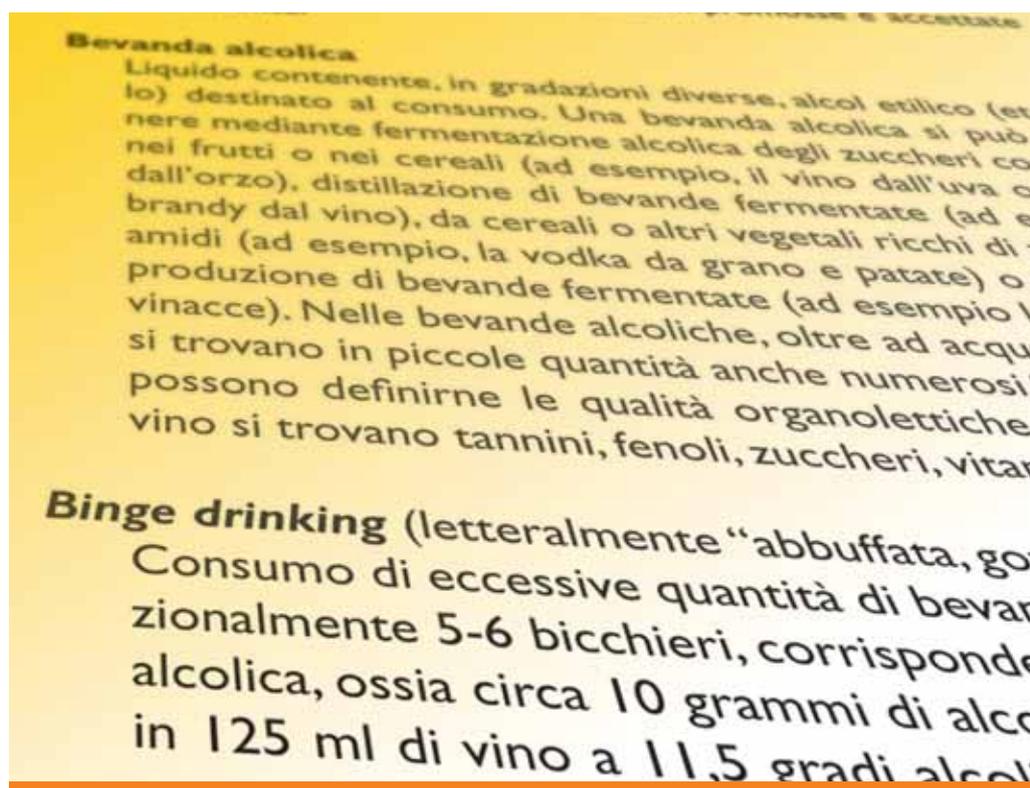


dei consumi e degli eccessi e il consumo costante e moderato tra gli appartenenti alla fascia 35-44 anni dimostra che con l'aumentare dell'età nelle persone tornano a funzionare quei meccanismi di autoregolazione accanto alla ripresa di stili di consumo maggiormente legati al valore della qualità, contrapposto alla quantità.

Alcol: Osservatorio lancia un glossario per l'informazione corretta

Alcolpops, consumo dannoso, craving, binge drinking. Sono alcune delle parole di cui si può trovare la spiegazione nel Glossario italiano di alcologia, presentato in occasione del convegno organizzato per i vent'anni dell'Osservatorio permanente sui giovani e l'alcol e scaricabile qui: www.alcol.net/images/Varie/glossario%20testo%20finale.pdf Un glossario che raccoglie e spiega

i termini legati al mondo dell'alcol, ai rapporti tra individui e alcolici, dal punto di vista sanitario, psicologico, antropologico, sociale, economico, giuridico e politico. "L'esigenza di uno strumento preciso e condiviso come questo glossario - ha spiegato il presidente del Laboratorio scientifico dell'Osservatorio, Enrico Tempesta -, nasce dalla constatazione che la lettura del fenomeno da parte dei media è spesso imprecisa nei termini e confusa nei concetti. Con il Glossario - ha proseguito - vogliamo incoraggiare tutti a un confronto efficace con i concetti abitualmente utilizzati dalla ricerca e - ha concluso - dagli operatori professionali".



Scegli di dare il **5 per mille**
alla **COPEV**

A te non costa niente,
per noi è importante!

codice fiscale: **97109890158**

Centri Copev Lombardia

Sede Legale e operativa

C.so di Porta Romana n. 51 - 20122 Milano
Tel. 02 653044

Ambulatorio

Via Statuto n. 5 - 20121 Milano
Tel. e fax 02 2900 3327 - Cell. 3331567801
e-mail: segreteria@copev.it
(visite mediche e vaccinazioni contro l'epatite A e B
orari: 9-18)
Direttore Sanitario: Prof. Luigi Rainero Fassati

Casa di Accoglienza "BEATRICE VITIELLO"

C.so di Porta Romana, 51 - piano terra, scala 4
Tel. 02 4547 4323/4 - Fax 02 4547 4327
e. mail: copevcasaaccoglienza@virgilio.it

Centro per il trapianto

di fegato "BEATRICE VITIELLO"

Ambulatorio c/o Padiglione Zonda
Ospedale Maggiore Policlinico - 3° piano,
Via Lamarmora n.5 , 20122 Milano
Tel. 02 55035826 - Fax 02 50320554
paolo.reggiani@policlinico.mi.it

sito internet: www.copev.it

Sede di Brescia

Responsabile: Dott Andrea Salmi
Ospedale Fatebenefratelli, Via Vittorio Emanuele II n.27 Brescia
Tel. 030-2971833 - Fax. 030-2971835 - e-mail: asalmi@fatebenefratelli.it

Sezione di Pavia

Responsabile: Prof. Mario Mondelli - Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico
S. Matteo - V.le Golgi, 19 - Pavia - Tel. 03825011

Sezione di Lecco

Responsabile: Dott. Daniele Prati - c/o Dipartimento di Medicina
Trasfusionale ed Ematologia - Ospedale Alessandro Manzoni, Via
dell'Eremo, 9/11 - Lecco - Tel. 0341 489 872

Sezione di Sondrio

Responsabile: Dott. Agostino Avolio - c/o Centro di Epatologia
dell'Ospedale - Tel. 0342 5212500 - Fax 0342 521368

Sede Copev Roma

Coordinatrice: D.ssa Giuseppina Carbone
Tel. e Fax 06 5405312 - Cell. 335 6871577

Responsabile: dott. Giuseppe Cerasari

Ambulatori: immunoepatologico, infettivologico, trapianto di fegato,
intolleranza alimentare

c/o Azienda Ospedaliera S. Camillo - Forlanini - Unità Operativa
Epatologia clinica, Circonvallazione Gianicolense, n. 87 - 00152 Roma
Tel. 06 587 043 23 - Cell. 347 3632486

Modalità di iscrizione

L'Associazione Italiana Copev ha circa 10.000 soci distribuiti in tutta Italia, con prevalenza per la Lombardia e il Lazio.

L'iscrizione all'Associazione dà diritto al ricevimento della nostra rivista Copev News e a usufruire di tutti i nostri servizi: ambulatori, colloqui con medici specialisti, servizi legali e assistenza sociale.

Le quote associative

- Quota annuale pazienti: **30 Euro**
- Quota annuale sostenitori: **50 Euro**
- Quota annuale società: **250 Euro**
- Quota annuale amico: **in base a una scelta personale**

Si può contribuire al finanziamento dell'Associazione anche con donazioni, erogazioni varie e lasciti.

La liberalità deve essere trasmessa tramite bonifico, assegno, conto corrente postale e la ricevuta deve essere conservata.

Modalità di iscrizione

Ci si può iscrivere alla Copev presso le sedi dell'associazione, effettuando un versamento su conto corrente postale, o con un bonifico bancario:

- c.c. postale 24442204
intestato ad Associazione Italiana COPEV
- Bonifico bancario
Banca Popolare di Sondrio, Agenzia 13, Milano
iban: IT51 D056 9601 6120 0000 3200 X56
intestato ad Associazione Italiana COPEV
- Bonifico bancario
Banca Intesa - Filiale N.2101, Milano - C.so Garibaldi
iban: IT24 N030 6909 4410 0002 0580 181
intestato ad Associazione Italiana COPEV

A Sondrio c/o Centro di epatologia dell'Ospedale, tel 0342-5212500

- Bonifico bancario
Banca Popolare di Sondrio, filiale di Sondrio, Ag.3
Iban: IT90R0569611004000045205X50
Intestato a Associazione Italiana Copev - Sez di Sondrio
c/o Dott. Avolio - Ospedale Civile

novità

Da oggi è possibile versare le quote associative COPEV direttamente su Internet grazie a un nuovo servizio di pagamento on-line. Il sistema permette di pagare l'iscrizione alla nostra Associazione in tutta sicurezza con Carta di credito tramite Banca Sella. Per saperne di più consultate il sito www.copev.it