**LE PRINCIPALI TERAPIE DEL TUMORE DEL FEGATO**

**Come si affronta**

I pazienti allo stadio iniziale possono essere sottoposti ad asportazione chirurgica delle cellule tumorali e, solo in casi molto selezionati, a trapianto di fegato. Nei pazienti con tumori di piccole dimensioni ma che presentano controindicazioni alla chirurgia possono essere eseguiti trattamenti ablativi (cioè di distruzione) locali, ad esempio con radiofrequenza. Negli stadi intermedi è indicata la chemioembolizzazione per via arteriosa o il trattamento medico con il farmaco sorafenib, in caso di controindicazione o mancata risposta alla chemioembolizzazione. La terapia medica con sorafenib è indicata anche negli epatocarcinomi in stadio avanzato (con metastasi e/o invasione della vena porta). La chemioterapia non è efficace nell’epatocarcinoma ed è controindicata nei pazienti con cirrosi epatica per il rischio di scompenso.

*Trattamento chirurgico*

È indicato quando il tumore è localizzato e non si è esteso al di fuori del fegato e può comprendere il trapianto o la resezione (asportazione di una o più parti del fegato in cui è localizzato il tumore). Il trapianto è il trattamento ottimale del paziente con epatocarcinoma perché cura anche la cirrosi epatica, ma riguarda solo una minoranza di malati (circa 300 l'anno in Italia). Data la carenza di donatori e la complessità dell’intervento, è stato necessario stabilire dei criteri per l’accesso alla lista dei trapianti. Poiché i pazienti possono rimanere in lista per tempi lunghi in attesa del trapianto è possibile effettuare trattamenti locali (resezione chirurgica, ablazione, chemioembolizzazione). Se si seguono tutti i criteri, il rischio di recidiva dopo trapianto 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, seppur piccoli, anche per il donatore sano. La resezione del fegato cirrotico è limitata ai pazienti con una buona funzione epatica, che possono tollerare l'asportazione di una parte del fegato. Nei rari pazienti con epatocarcinoma che non sono affetti da cirrosi epatica è possibile eseguire resezioni epatiche più estese.

*Termoablazione a radiofrequenza*

Nei casi di tumori piccoli nei quali sono controindicati la resezione o il trapianto è possibile distruggere il tumore inserendo un ago al suo interno e determinarne la necrosi con energia elettromagnetica, generalmente radiofrequenza o microonde.La termoablazione a radiofrequenza consiste in una distruzione mirata del tessuto neoplastico. È possibile raggiungere questo obiettivo inserendo per via percutanea, sotto guida ecografica, la punta di un ago-elettrodo all’interno del tumore. Quando viene attivato il generatore a radiofrequenza connesso all’ago-elettrodo, attorno alla sua punta si crea un campo elettromagnetico che, facendo oscillare le molecole di acqua contenute nel tessuto, determina la creazione di calore. Si crea pertanto una “sfera di calore” attorno alla punta dell’ago-elettrodo che determina la morte del tessuto neoplastico.

*Chemioembolizzazione (TACE,* *transcatheter arterial chemoembolization)*

E’ una strategia terapeutica che prevede l’uso combinato della chemioterapia direttamente nel nodulo/noduli tumorali attraverso un catetere vascolare arterioso associata all'introduzione di sostanze embolizzanti, che provocano la chiusura dei vasi che nutrono il tumore. È un trattamento indicato per i pazienti con epatocarcinomi localizzati al fegato, ma che non possono essere sottoposti a trattamenti chirurgici o ablativi.

Una variante della chemioembolizzazione è la radioembolizzazione che consiste nella somministrazione endoarteriosa di microsfere radioattive. Tuttavia, i dati attualmente disponibili non sono sufficienti per considerarla un trattamento standard.

*Terapie mirate*

Negli stadi avanzati dell'epatocarcinoma, caratterizzati dalla presenza di invasione tumorale della vena porta e/o da metastasi in altri organi, i pazienti con una buona funzionalità epatica possono essere sottoposti a terapia con un farmaco a bersaglio molecolare, sorafenib, che ha dimostrato di migliorarne la sopravvivenza. Il farmaco presenta effetti collaterali (soprattutto una forma di dermatite delle mani e dei piedi e diarrea) che raramente impediscono la terapia, ma che in alcuni casi richiedono la riduzione del dosaggio o brevi periodi di sospensione.

Ad agosto 2018, una nuova terapia mirata, lenvatinib, ha ricevuto l’approvazione da parte della Commissione europea per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare avanzato. L’approvazione si è basata sui risultati dello studio internazionale di fase III REFLECT, che ha coinvolto circa 1000 pazienti di 154 centri in 20 Paesi. Lenvatinib ha dimostrato una sopravvivenza globale mediana di 13,6 mesi, sovrapponibile a quella del sorafenib (12,3 mesi), che ha rappresentato sino ad oggi l’unica terapia delle forme avanzate. Si è però riscontrato un significativo miglioramento di altri parametri, quali la sopravvivenza libera da progressione (7,3 mesi contro 3,6 del sorafenib), il tempo alla progressione (7,4 mesi contro 3,7 mesi con sorafenib) e il tasso di risposta oggettiva (40,6% con lenvatinib e 12,4% sorafenib). Evidente anche il miglioramento della qualità di vita.

*Immuno-oncologia*

Il sistema immunitario può essere stimolato dall’esterno a reagire con maggior forza contro malattie gravi, come i tumori. Questa nuova frontiera della medicina prende il nome di immuno-oncologia e rappresenta un nuovo strumento terapeutico che si affianca ad altre armi classiche, impiegate finora nella lotta contro il cancro: chirurgia, chemioterapia, radioterapia e terapie biologiche. Queste ultime, dette anche terapie a bersaglio molecolare, sono arrivate in un secondo momento e concettualmente sono sempre farmaci che agiscono contro le cellule tumorali. L’immuno-oncologia, invece, rappresenta un approccio totalmente diverso e ha alla base proprio il concetto di combattere la malattia grazie alla stimolazione del sistema immunitario.

**Fonti**

1. “I numeri del cancro in Italia 2019” (AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM-PASSI-SIAPEC-IAP)

2. AIOM, Linee Guida Epatocarcinoma, Edizione 2018