

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

Terapia di conversione nell'epatocarcinoma avanzato non resecabile: stato dell'arte e prospettive future



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Terapia di conversione nell'epatocarcinoma avanzato non resecabile: stato dell'arte e prospettive future

David J. Pinato^{1,2}, Irene Bargellini^{3,4}, Giuseppe Cabibbo⁵, Andrea Casadei-Gardini⁶, Alessandro Vitale⁷

¹Department of Surgery and Cancer, Imperial College London, Faculty of Medicine, Hammersmith Hospital, London, UK;

²Dipartimento di Medicina Traslazionale (DIMET), Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Novara, Italia;

³Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Torino, Torino, Italia; ⁴Radiologia 1 Universitaria, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, Italia; ⁵Sezione di Gastroenterologia ed Epatologia, Dipartimento di Promozione della Salute, Assistenza Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialità Mediche PROMISE, Università di Palermo, Palermo, Italia; ⁶Ospedale San Raffaele, Oncologia Medica, Milano, Italia;

⁷Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova, Padova, Italia

RIASSUNTO

Il carcinoma epatocellulare (HCC) rappresenta una patologia complessa, caratterizzata dalla coesistenza di epatopatia cronica e malattia oncologica, che rende indispensabile un approccio terapeutico personalizzato e multidisciplinare. I trend epidemiologici sono in rapida evoluzione, con una progressiva riduzione delle forme virali e un aumento dei casi correlati a epatopatie metaboliche e abuso alcolico. Nonostante la chirurgia e il trapianto di fegato restino i trattamenti curativi di riferimento, solo una minoranza dei pazienti è eleggibile al momento della diagnosi. L'avvento dell'immunoterapia ha radicalmente modificato la gestione dell'HCC avanzato, offrendo tassi di risposta obiettiva e di controllo della malattia mai osservati prima e aprendo la strada alla terapia di conversione, ovvero la possibilità di rendere curabili pazienti inizialmente non candidabili a trattamenti potenzialmente curativi (resezione, trapianto o ablazione). Tuttavia, il ricorso alla strategia di conversione resta disomogeneo e non guidato da chiari criteri di eleggibilità né da una solida base di evidenza scientifica che ne descriva i vantaggi a lungo termine. La valutazione dell'idoneità alla conversione è un processo dinamico basato sulla risposta radiologica, clinica e biologica alla terapia sistemica, e richiede il coinvolgimento strutturato di un gruppo multidisciplinare esperto. Rimane di importanza fondamentale valutare dettagliatamente i pazienti che rispondono alla terapia sistemica per un'eventuale discussione multidisciplinare e applicare protocolli dedicati per la rivalutazione dei pazienti. In prospettiva futura, una maggiore integrazione tra terapie sistemiche e loco-regionali potrà portare allo sviluppo di nuovi modelli per migliorare la selezione dei pazienti che possono beneficiare di approcci potenzialmente curativi.

INTRODUZIONE

Il carcinoma epatocellulare (HCC), la forma più comune di tumore del fegato, rappresenta una sfida significativa nella gestione oncologica a causa della sua natura aggressiva e della prognosi sfavorevole, con tassi di incidenza e mortalità persistentemente elevati a livello mondiale (sesto tumore per diagnosi e terzo tumore per mortalità)^{1,2}.

La maggior parte degli epatocarcinomi insorge su fegato cirrotico. Sebbene l'eziologia virale rimanga prevalente, si osserva una progressiva riduzione dei casi di HCC correlati alle epatiti B e C, grazie all'ampia diffusione della copertura vaccinale anti-HBV e all'impiego di terapie antivirali efficaci contro entrambi i virus.

In contrasto, dati epidemiologici correnti mostrano un aumento dei casi di epatopatia a patogenesi metabolica e/o secondaria al consumo eccessivo di alcol – fattori che riequilibreranno la dinamica relativa dei fattori di rischio a favore delle epatopatie non virali nei decenni a venire³.

Più che in altre patologie oncologiche, in ragione della co-esistenza di epatopatia cronica e malattia oncologica, la scelta terapeutica non si basa solo sullo stadio di malattia ma su una valutazione multiparametrica che tiene conto delle condizioni cliniche generali (es. *Performance Status*), della funzionalità d'organo (presenza di cirrosi e sue complica-

ze), della estensione tumorale (numero, sede e dimensioni delle lesioni, assenza o presenza di invasione macrovascolare e di malattia extra-epatica) e della fattibilità della terapia (in termini tecnici e di risorse disponibili)⁴.

Nonostante il trapianto di fegato rappresenti il trattamento curativo di prima scelta per l'HCC, la disponibilità di organi, la definizione di criteri oncologici di trapiantabilità e i processi di allocazione d'organo variano considerevolmente nel panorama italiano⁵.

In linea generale, la resezione chirurgica è indicata nei pazienti con HCC che presentano malattia confinata al fegato, funzione epatica preservata (Child-Pugh A) e assenza di ipertensione portale clinicamente significativa. Benché la resezione epatica sia considerata una terapia curativa per l'HCC, il rischio recidive è considerevole, arrivando ad interessare fino al 70% dei pazienti⁶.

L'ablazione percutanea a radiofrequenza (RFA) e a microonde (MWA), sono indicate per tumori di piccole dimensioni (generalmente ≤ 3 cm). L'ablazione è associata a un elevato controllo locale e a una minore morbilità rispetto alla chirurgia⁷.

La radioterapia stereotassica viene utilizzata in casi selezionati in cui chirurgia o ablazione percutanea non sono fattibili.

Ad oggi, tuttavia, più del 50% dei pazienti con HCC si presenta con caratteristiche oncologiche non compatibili con un approccio curativo

ab initio. In tali pazienti, le terapie locoregionali intrarteriose e i trattamenti farmacologici sistemici trovano indicazione, per migliorare la sopravvivenza e, in casi selezionati, consentire un successivo trattamento curativo.

La chemioembolizzazione transarteriosa (TACE) rappresenta trattamento di prima scelta in pazienti con malattia intraepatica limitata non suscettibili di trattamenti chirurgici o ablativi. La procedura combina la somministrazione intra-arteriosa di agenti chemioterapici con l'embolizzazione selettiva dei vasi tumorali, inducendo necrosi ischemica e citotossicità localizzata⁸.

La radioembolizzazione transarteriosa (TARE) è una radioterapia intratumorale ad alta dose che consente di ottenere alti tassi di risposta obiettiva (oltre 85%) e duratura, soprattutto in lesioni singole di dimensioni inferiori a 8 cm⁹, con la possibilità di indurre un "downstaging" a resezione o trapianto in circa il 20% dei pazienti.

Le terapie sistemiche rappresentano, invece, il trattamento di elezione per i pazienti con HCC in stadio avanzato (BCLC C) e in stadio intermedio (BCLC B) non eleggibili a trattamenti curativi o locoregionali o in caso di progressione dopo terapie locoregionali. Queste terapie mirano a inibire la crescita tumorale, prolungare la sopravvivenza e preservare la qualità di vita. Nell'ultima decade, tre immunoterapie di combinazione hanno dimostrato un vantaggio di sopravvivenza significativo rispetto a sorafenib o lenvatinib: atezolizumab e bevacizumab, durvalumab e tremelimumab, ipilimumab e nivolumab.

Ad oggi, in Italia, sono approvate e rimborsate solo le immunoterapie di combinazione che prevedono l'associazione di atezolizumab + bevacizumab e l'associazione di durvalumab + tremelimumab.

Un concetto emergente di grande rilievo nella gestione dell'HCC è la **terapia di conversione**, ovvero la possibilità di rendere eleggibili a trattamenti potenzialmente curativi (resezione, trapianto o ablazione) pazienti inizialmente esclusi. L'impiego di terapie sistemiche o locoregionali efficaci può consentire una riduzione significativa del carico tumorale, aprendo la strada a strategie curative in una quota crescente di pazienti^{10,11}.

Studi recenti hanno esplorato l'efficacia delle terapie sistemiche, in particolare la combinazione di immunoterapia e agenti anti-angiogenici, nel facilitare la conversione a terapie locoregionali o chirurgiche, con risultati promettenti^{12,13}. Questo apre nuove possibilità terapeutiche, permettendo al paziente di "salire" nella gerarchia dei trattamenti, passando da terapie non curative a opzioni con un potenziale curativo. Il concetto di terapia di conversione non deve essere confuso con il concetto di terapia neoadiuvante. Infatti, la terapia neoadiuvante interessa pazienti con HCC resecabile *ab initio*, sottoposti ad un regime di terapia sistemica limitato a poche settimane con l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva post-operatoria e, in ultima analisi, aumentare la sopravvivenza¹⁴.

1. IL RUOLO DELL'IMMUNOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DELL'EPATOCARCINOMA

Nel corso degli anni, l'approccio sistemico nella terapia dell'epatocarcinoma in stadio avanzato ha subito un'evoluzione significativa. Inizialmente i TKI, come il sorafenib, rappresentavano lo standard di cura di prima linea, dimostrando un incremento significativo della sopravvivenza globale rispetto al placebo¹⁵. L'introduzione di altri TKI, come il lenvatinib, ha offerto un'ulteriore opzione di pari efficacia per i pazienti non precedentemente trattati¹⁶.

Nonostante l'impatto sulla sopravvivenza osservato con i TKI, il loro utilizzo nell'epatocarcinoma avanzato è stato da sempre caratterizzato da una scarsa probabilità di indurre risposte obiettive durevoli e dalla difficoltà di garantire un prolungamento della sopravvivenza globale superiore ai 12-13 mesi¹⁷.

L'avvento dell'immunoterapia di combinazione ha stravolto in maniera sostanziale il panorama terapeutico dimostrando, non solo una notevole efficacia nel ridurre il carico tumorale, ma evidenziando anche significativi miglioramenti nella sopravvivenza mediana, con stime che si avvicinano ai 2 anni negli studi clinici registrativi¹⁸ e una proporzione crescente di lungosopravvissuti, con dati fino a 5 anni pubblicati per alcune delle combinazioni disponibili¹⁹⁻²¹.

Le principali terapie sistemiche attualmente utilizzate basate sull'immunoterapia comprendono:

Atezolizumab + Bevacizumab

- Lo studio IMbrave150 ha segnato l'inizio di una nuova era nell'impiego dell'immunoterapia combinata con un anticorpo anti-angiogenico per il trattamento dell'HCC in stadio avanzato. In questa sperimentazione, il trattamento combinato atezolizumab più bevacizumab ha raggiunto una risposta oggettiva (ORR) del 30%, con 8% di risposte complete (CR) e 22% di risposte parziali (PR). Il tasso di controllo della malattia (DCR) è stato del 74% con il 44% dei pazienti che avevano raggiunto la stabilità di malattia (SD) (Tab. I)²². Per fornire ulteriori dati sulla sicurezza e sull'efficacia del regime atezolizumab + bevacizumab, a livello italiano è stato condotto lo studio di fase IIIb AMETHISTA (*Atezolizumab plus bevacizumab in METastatic HCC Italian Safety Trial*) in una popolazione di pazienti con HCC avanzato (n = 152 pazienti arruolati, di cui 149 trattati). I risultati ad interim riportano il 27% di ORR, con risposte complete del 2% e risposte parziali del 25%. Inoltre, il 55,8% dei pazienti ha raggiunto una stabilità di malattia, con un complessivo 82,2% di controllo di malattia²³.

Durvalumab + Tremelimumab (STRIDE)

- Nello studio HIMALAYA, la combinazione di durvalumab e tremelimumab ha mostrato un tasso di ORR del 20,1% con il 3,1% di risposte complete (CR) e il 17% di risposte parziali (PR). La stabilità di malattia (SD) è stata osservata nel 39,9% dei pazienti con un tasso di controllo di malattia (DCR) del 60,1% (Tab. I)²⁴.

Nivolumab + Ipilimumab

- Questa combinazione è risultata superiore a quella con lenvatinib/sorafenib nel trial di fase 3 CheckMate-9DW. La combinazione di durvalumab e ipilimumab ha mostrato un tasso di ORR del 36% con il 7% di risposte complete (CR) e il 29% di risposte parziali (PR). La stabilità di malattia (SD) è stata invece osservata nel 32% dei pazienti con un tasso di controllo della malattia (DCR) del 68% (Tab. I)²⁵.

Gli elevati tassi di ORR e di controllo della malattia (DCR) aumentano la probabilità che un paziente diventi eleggibile a un trattamento potenzialmente curativo. Infatti, una risposta tumorale importante, spesso associata a un miglioramento delle condizioni cliniche del paziente, può consentire un "downgrading" dello stadio di malattia, ampliando l'accesso a strategie terapeutiche con intento curativo. In altre parole, maggiore è la probabilità di ottenere una regressione tumorale o un miglioramento delle condizioni cliniche del paziente, maggiore è la possibilità che il paziente possa essere sottoposto a un intervento chirurgico, a una procedura locoregionale o, in estrema *ratio*, persino a un trapianto.

Tabella I.

Tassi di risposta e di controllo della malattia delle opzioni di trattamento sistemico ad oggi disponibili.

	Sorafenib	Lenvatinib	Atezolizumab + Bevacizumab	Durvalumab + Tremelimumab	Nivolumab + Ipilimumab	
Studio	SHARP	REFLECT	IMbrave150	AMETHISTA	HIMALAYA	Checkmate 9DW
ORR	2,0	24,1	30,0	27,0	20,1	36,0
CR	0	1,0	8,0	2,0	3,1	7,0
PR	2,0	23,1	22,0	25,0	17,0	29,0
DCR	43,0	75,5	74,0	82,2	60,1	68,0

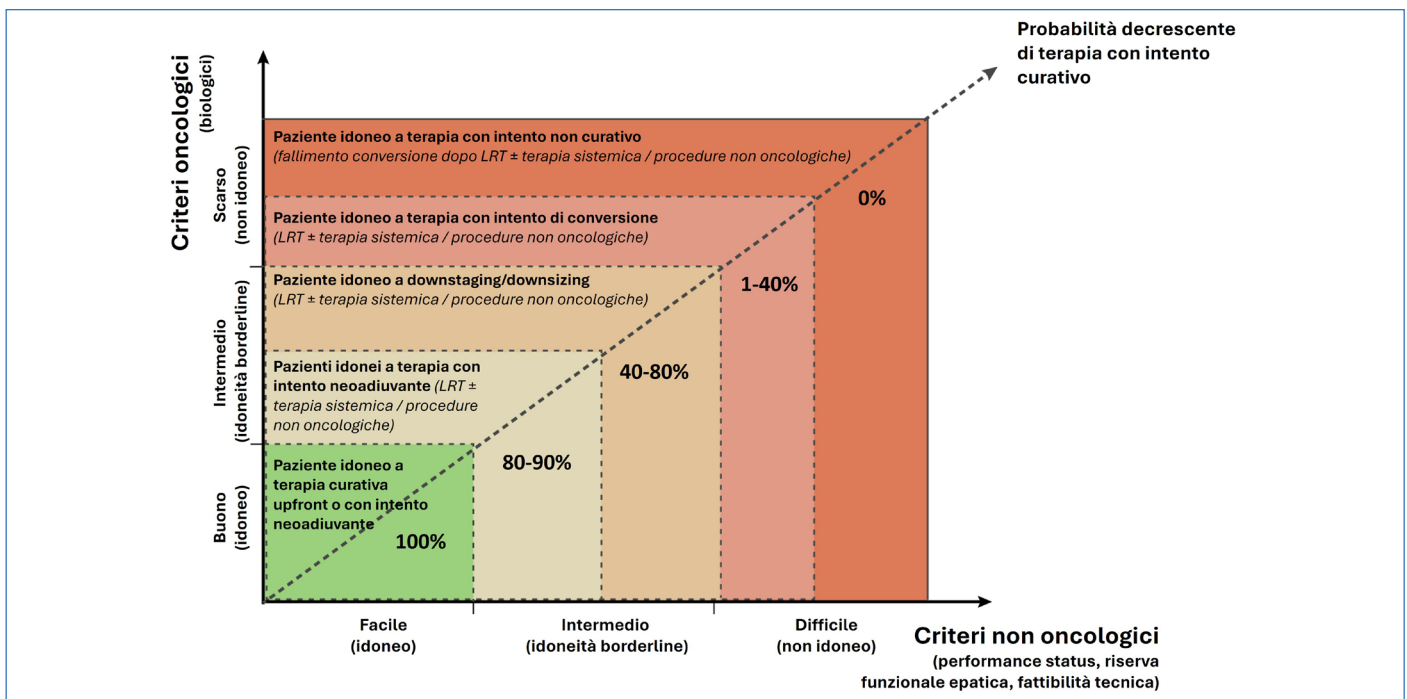
2. TERAPIA DI CONVERSIONE: IL VALORE DEL TEAM MULTIDISCIPLINARE

Partendo dalla definizione pragmatica di *converse therapeutic hierarchy* è possibile delineare il concetto di paziente candidabile alla terapia di conversione. Questo concetto è di natura probabilistica poiché l'idoneità del paziente non è definita da un criterio dicotomico, ma da un *continuum* legato alla probabilità iniziale di accedere a una terapia con intento curativo. Difatti non è possibile "identificare *ab initio*" un paziente candidabile a trattamento di conversione ma è un approccio che deve essere considerato con l'evolversi della condizione clinica e patologica del paziente. Vitale et. al hanno rappresentato visivamente questo *continuum*, evidenziando che i confini tra le strategie sono sfumati a causa della complessità clinica e dell'eterogeneità dell'HCC

(Fig. 1)¹⁰. Questo *continuum* si estende da una probabilità di intento curativo certa o molto alta, a sinistra, fino a una probabilità bassa o molto bassa, a destra (Fig. 1). La terapia di conversione si applica specificamente ai pazienti in cui l'intento iniziale di terapia loco-regionale (LRT) o sistemica è non curativo o palliativo. Questi pazienti sono considerati oncologicamente non idonei a una terapia curativa al momento della valutazione iniziale, come in caso di malattia metastatica, invasione macrovascolare, riserva epatica inadeguata o non responsività a terapie precedenti²⁶.

Di conseguenza, la probabilità iniziale che questi pazienti raggiungano un intento curativo è la più bassa in questa gerarchia, stimata tra l'1% e il 40% (Fig. 1).

Come si evince dalla Figura 1, la definizione univoca di paziente candidabile alla terapia di conversione non esiste ma è più corretto descriverlo

**Figura 1.**

Definizione pragmatica di "converse therapeutic hierarchy". Rappresenta il *continuum* dell'idoneità dei pazienti a ricevere una terapia con intento curativo, terapie di conversione, "downstaging/downsizing", neoadiuvanti e a intento curativo. Le linee tratteggiate indicano la difficoltà clinica e scientifica nel definire con precisione i confini tra le diverse strategie terapeutiche (modificata da Vitale et al. Liver Cancer 2025)¹⁰.

come il paziente che risponde alla terapia sistemica e, quindi, può andare incontro a un trattamento gerarchicamente superiore, potenzialmente curativo o, più precisamente, con una maggior probabilità di cura.

L'accesso alla terapia di conversione, oltre che alla risposta tumorale (sia essa completa, parziale o di stabilità), dipende anche da una rivalutazione longitudinale del caso individuale, che deve avvenire in un contesto di **team multidisciplinare (MDT)**.

La gestione dell'HCC è complessa, poiché questa tipologia di tumore è caratterizzata dalla presenza di un'epatopatia cronica sottostante e dall'ampio ventaglio di opzioni terapeutiche potenzialmente utilizzabili e richiede il contributo coordinato e integrato di più specialisti. Questo vale sia nel momento della decisione del primo trattamento, sia quando la valutazione delle risposte alle diverse terapie può determinare delle importanti decisioni strategiche sulle future opzioni terapeutiche (come nel caso della conversione). Le figure specialistiche dedicate che dovrebbero essere coinvolte nel team multidisciplinare per l'HCC sono:

- epatologo, per la terapia sistemica e l'accesso agli studi clinici, e per la gestione della malattia di base (cirrosi, ipertensione portale) e la valutazione al trapianto di fegato;
- oncologo medico, per la terapia sistemica e l'accesso agli studi clinici; in molti centri tale ruolo è condiviso con l'epatologo, ma la collaborazione epatologia-oncologia resta fondamentale;
- esperto di trapianto (chirurgo o epatologo dei trapianti), per la valutazione dell'indicazione e del timing del trapianto;
- chirurgo epatobiliare, per la valutazione delle opzioni chirurgiche;
- radiologo diagnostico, per l'interpretazione delle immagini radiologiche (TC, RM) e una corretta stadiazione;
- radiologo interventista, per la pianificazione e l'esecuzione delle terapie loco-regionali;
- patologo epatico, per la conferma istologica e la caratterizzazione biologica del tumore;
- radioterapista oncologo, per i pazienti non candidabili a chirurgia o con malattia oligometastatica;

- medici di medicina generale, specialisti in cure palliative, infermieri dedicati e altri professionisti sanitari.

Ciascuna di queste figure professionali deve svolgere un ruolo attivo e complementare nella cura del paziente, contribuendo con la propria esperienza specifica alla definizione del percorso terapeutico ottimale. Alcuni specialisti, pur non appartenendo al nucleo stabile, devono essere disponibili su richiesta, in funzione della complessità clinica e dei bisogni del paziente. Quando un ospedale non dispone internamente di tutti gli specialisti "core", è necessario coinvolgere esperti esterni (ad esempio chirurgo dei trapianti, epatologo, chirurgo epatobiliare, oncologo, radiologo interventista), anche in modalità di teleconsulto o tramite invio precoce con valutazione scritta. Questo garantisce una valutazione multidisciplinare completa per ogni paziente discusso nel MDT ed evita che possibili opzioni terapeutiche vengano escluse. Ciò è particolarmente importante nei casi di HCC complessi, soprattutto nei pazienti potenzialmente candidabili a terapie di conversione ^{27,28}.

Poiché non esiste una strategia di trattamento univoca applicabile a tutti i pazienti, gli incontri multidisciplinari dovrebbero essere ripetuti in momenti diversi della storia del paziente in occasione di snodi decisionali. Le strategie terapeutiche dovrebbero essere individualizzate in base alle caratteristiche specifiche del singolo caso, tenendo conto sia dello stadio e delle caratteristiche del tumore, sia della funzionalità epatica residua e delle comorbidità del paziente.

Il percorso terapeutico del paziente deve essere rivalutato dinamicamente in relazione alle risposte ottenute con i trattamenti effettuati. Questo approccio consente di implementare strategie di conversione che permettano di riconsiderare opzioni terapeutiche più radicali, quali la resezione chirurgica o il trapianto epatico. Tali opzioni curative, inizialmente escluse a causa di un eccessivo carico tumorale (*burden* tumorale), possono infatti diventare nuovamente praticabili a seguito di una risposta adeguata e significativa alle terapie sistemiche o loco-regionali ricevute (Fig. 2).

Nell'ambito della valutazione multidisciplinare del paziente, un aspetto

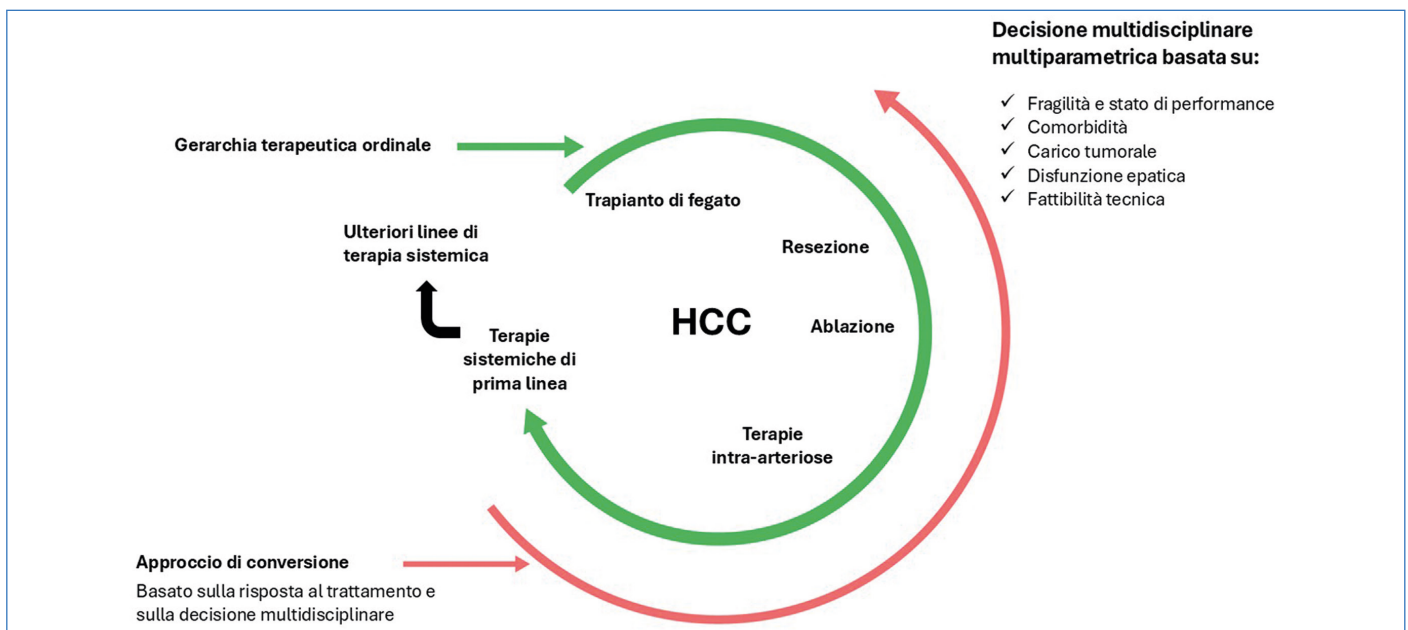


Figura 2.

La gerarchia terapeutica multiparametrica: un approccio multidisciplinare alla gestione dell'HCC (modificata da Cabibbo et al. Dig Liver Dis 2024) ²⁹.

di particolare rilevanza clinica è rappresentato dalla **gestione appropriata della patologia epatica** sottostante. Eventi quali lo scompenso ascitico, le emorragie digestive superiori, l'encefalopatia, la peritonite batterica spontanea, la sindrome epatorenale, così come il peggioramento degli indici di funzionalità epatica, hanno infatti un impatto prognostico indipendente dalla risposta radiologica e incidono negativamente sulla prognosi dei pazienti cirrotici anche in assenza di una progressione neoplastica. Un'adeguata profilassi e monitoraggio del rischio emorragico e degli altri eventi epatici, così come il loro trattamento precoce, sono fondamentali per evitare di precludere ai pazienti l'accesso a trattamenti sistemici che potrebbero offrire elevate probabilità di risposta e, in casi selezionati, consentire strategie di conversione verso opzioni terapeutiche curative. Gastrosopia di screening ed eventuale profilassi primaria (mediante beta-bloccanti non cardio-selettivi o la legatura elastica endoscopica) delle varici, monitoraggio ecografico per identificazione precoce dell'insorgenza di ascite e monitoraggio frequente della funzione epatica, dovrebbero quindi essere parte del regolare management dei pazienti con HCC su cirrosi, indipendentemente dalle strategie terapeutiche attuate.

3. TERAPIA DI CONVERSIONE: RISPOSTA RADIOLOGICA E ONCOLOGICA

3.1 Terapia di conversione e risposta radiologica

Sebbene la sopravvivenza globale (OS) rappresenti l'endpoint principale per gli studi clinici randomizzati controllati (RCT) di fase III e per l'approvazione regolatoria, essa presenta diverse limitazioni intrinseche. Per tale motivo, sono stati proposti *outcome* clinici e radiologici alternativi, la cui validità come surrogati dell'OS è tuttora dibattuta. Dato che la maggior parte di tali endpoint surrogati si basa sulla valutazione radiologica (ad esempio PFS, TTP, ORR), diventa fondamentale standardizzarne i criteri.

Inoltre, per definire se un paziente inizialmente non idoneo a un trattamento curativo sia diventato un candidato ideale o potenziale all'intervento radicale, è necessario poter valutare accuratamente la riduzione del carico tumorale³⁰.

Nel corso degli anni, sono stati proposti vari criteri di valutazione della risposta radiologica e, ad oggi, nessuno di questi è stato formalmente validato nell'ambito dei trattamenti sistemici basati sull'immunoterapia.

I criteri RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria for Solid Tumours*) rappresentano il *gold standard* per valutare la risposta ai trattamenti oncologici. Essi misurano le dimensioni complessive delle lesioni, in termini di diametro assiale massimo, senza considerare la vitalità del tumore. Tuttavia, essi possono sottostimare la risposta tumorale, in quanto non tengono conto della necrosi tumorale indotta dalla terapia, espressione della risposta al trattamento, che spesso non si associa a una significativa riduzione dimensionale delle lesioni.

Per tale motivo, già nel 2010, sono stati introdotti criteri specifici per valutare la risposta radiologica in pazienti con HCC: i criteri mRECIST (modified RECIST)³¹. Essi valutano la risposta al trattamento misurando unicamente la componente tumorale vitale captante il mezzo di contrasto in fase arteriosa. Una risposta completa è definita dall'assenza di qualsiasi area di impregnazione contrastografica all'interno o in prossimità della lesione, mentre la risposta parziale è caratterizzata da una

riduzione di almeno il 30% del diametro della componente vitale del tumore.

Quindi, mentre RECIST 1.1 valuta la dimensione totale del tumore, mRECIST valuta solo la parte attiva (vitale), consentendo una più accurata valutazione della risposta al trattamento.

L'introduzione dell'immunoterapia in oncologia ha reso necessario lo sviluppo di criteri di risposta radiologica specifici, quali iRECIST, irRECIST e imRECIST, accomunati dall'introduzione del concetto di "pseudoprogressione". L'immunoterapia, infatti, può indurre un iniziale incremento dimensionale del carico tumorale, legato a processi infiammatori specifici intratumorali, a cui fa seguito una progressiva riduzione dimensionale delle lesioni. Pertanto, i criteri radiologici immuno-specifici richiedono una conferma di un'iniziale progressione "non confermata" (iUPD), prima di dichiarare il fallimento terapeutico, evitando interruzioni premature del trattamento.

È stato tuttavia osservato che il fenomeno di pseudo-progressione in pazienti con HCC è estremamente raro e che l'utilizzo dei criteri immuno-specifici, assai più complessi nella loro applicazione clinica, non modifica la valutazione della risposta radiologica rispetto ai criteri convenzionali^{32,33}. Pertanto, il loro utilizzo è stato progressivamente abbandonato.

I criteri mRECIST per HCC sono stati ampiamente validati nell'ambito delle terapie loco-regionali, quali ablazione percutanea e trattamenti transarteriosi, mentre la loro validità nell'ambito delle terapie sistemiche è tuttora dibattuta. Gli studi pubblicati finora sono principalmente analisi retrospettive su casistiche limitate.

In una serie di 50 pazienti trattati con anti-PD1, Zhou et al. riportano tassi di ORR più elevati e una migliore correlazione tra la risposta e la sopravvivenza, utilizzando mRECIST rispetto a RECIST 1.1³².

Analogamente, un'analisi retrospettiva su un'ampia casistica internazionale di quasi 4000 pazienti trattati con immunoterapia, riporta una percentuale più elevata di risposta completa con mRECIST (4,4%) rispetto a RECIST 1.1 (2,5%)³⁴. In considerazione della capacità di identificare un più alto numero di pazienti convertibili a trattamenti chirurgici, gli autori supportano l'uso preferenziale di mRECIST, pur non riportando differenze statisticamente significative nei tassi di sopravvivenza nei pazienti con CR valutati con mRECIST o con RECIST 1.1.

Nell'ambito della conversione a trattamenti chirurgici, la risposta patologica rappresenta il parametro più importante per predire il rischio di recidiva post-chirurgica³⁵. Sarebbe pertanto auspicabile dimostrare una buona correlazione tra risposta radiologica e risposta patologica. I dati in tal senso sono tuttavia ad oggi scarsi e frammentari.

In uno studio retrospettivo multicentrico cinese su 1262 pazienti con HCC trattati con immunoterapia, gli autori riportano un tasso di risposta radiologica completa del 20,1% (254 pazienti), con una buona correlazione con la risposta patologica completa nei 356 pazienti successivamente sottoposti a epatectomia³⁶. Tuttavia, è da notare che oltre l'80% dei pazienti avevano eseguito almeno un trattamento di chemioembolizzazione concomitante e che gli autori non riportano i dati di accuratezza diagnostica e i relativi valori predittivi positivi e negativi della risposta radiologica rispetto al dato anatomico-patologico. In una recente analisi, su 111 pazienti sottoposti a immunoterapia a scopo neoadiuvante nel contesto di 5 trial clinici internazionali, D'Alesio et al. sottolineano che, sebbene ci sia una buona correlazione tra risposta radiologica e risposta patologica maggiore, il 30% dei casi di risposta patologica maggiore non erano stati correttamente identificati alla valutazione radiologica, sottolineando la necessità di ulteriori dati di validazione della risposta radiologica all'immunoterapia, soprattutto nel contesto delle terapie di conversione³⁵.

Riassumendo, per valutare la risposta radiologica a terapia sistemica in pazienti con HCC è possibile oggi avvalersi sia dei criteri RECIST 1.1 che mRECIST, questi ultimi verosimilmente più utili nell'identificazione di pazienti con risposta completa, potenzialmente candidabili a terapia di conversione. Tuttavia, l'accuratezza diagnostica di entrambi i criteri sembra non superare la soglia dell'80%; diventa utile pertanto integrare se necessario entrambi i criteri, aggiungendo alla valutazione radiologica anche il parametro di risposta biochimica (ossia la riduzione di marcatori tumorali come AFP e, laddove disponibile, PIVKA-II), per incrementare l'accuratezza nel predire la risposta patologica³⁶.

3.2 Terapia di conversione e funzionalità epatica

Il rischio di scompenso epatico nei pazienti con HCC in trattamento con immunoterapia rappresenta una problematica clinica di primaria importanza, data la preesistente epatopatia sottostante. Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICIs), come gli anti-PD-1/PD-L1 e gli anti-CTLA-4, agiscono potenziando la risposta immunitaria, ma possono indurre un'epatite immuno-correlata²⁷. Tale condizione può, in pazienti con riserva funzionale epatica compromessa dalla cirrosi, precipitare uno scompenso epatico (caratterizzato da un aumento di bilirubina, INR e/o encefalopatia epatica). La gestione di questo rischio richiede un attento monitoraggio biochimico e clinico prima e durante il trattamento. Studi clinici hanno dimostrato che l'incidenza di scompenso epatico legato all'immunoterapia è generalmente bassa^{24,38}.

Evidenze recenti hanno dimostrato che lo scompenso epatico sintomatico (definito come insorgenza di eventi quali ascite, encefalopatia epatica, sanguinamento da ipertensione portale e ittero), rappresenta il principale fattore di mortalità in questi pazienti, indipendentemente dalla progressione radiologica del tumore³⁹.

Il cambiamento di paradigma verso la prevenzione dello scompenso epatico richiede un approccio più olistico alla cura del paziente che comprenda diverse dimensioni critiche e che non possa limitarsi alle sole terapie oncologiche. In primo luogo, l'incorporazione degli outcome riportati dai pazienti (PRO) nei soggetti con HCC e cirrosi sottostante rappresenta un'evoluzione essenziale nella valutazione clinica. Recenti evidenze dimostrano che i PRO forniscono informazioni preziose sull'esperienza del paziente che le metriche cliniche tradizionali potrebbero trascurare, in particolare per quanto riguarda il deterioramento della qualità di vita che spesso precede lo scompenso clinico manifesto. Questo approccio centrato sul paziente si allinea con il crescente riconoscimento che il beneficio clinico significativo nell'HCC si estende oltre la sola risposta radiologica o le metriche di sopravvivenza⁴⁰. Sebbene gli item di *Health-Related Quality of Life* (HR-QoL) che valutano l'ittero e il gonfiore addominale non possano essere considerati misure dirette di scompenso epatico, la dimostrazione che atezolizumab più bevacizumab è il trattamento più efficace nel ritardare il peggioramento di questi due sintomi specifici conferma ulteriormente l'effetto positivo sulla funzione epatica rispetto a sorafenib. Questa osservazione fornisce un'evidenza indiretta ma clinicamente significativa a sostegno del profilo di sicurezza epatica di questo approccio basato sull'immunoterapia in associazione ad anti-VEGF nei pazienti con malattia epatica sottostante⁴⁰. Una riflessione sul mantenimento della funzionalità epatica durante la terapia merita un approfondimento. Infatti, in pazienti potenzialmente candidabili al trapianto (o già in lista), nel caso di un'adeguata risposta obiettiva alla terapia sistemica, accompagnata da peggioramento della funzionalità epatica, si dovrebbe procedere con una accelerazione dell'iter per il trapianto^{39,41}.

Infine, sono ancora necessari studi prospettici per identificare biomarcatori di risposta al trattamento che possano meglio supportare la pratica clinica nel guidare le decisioni terapeutiche.

4. L'ACCESSO ALLA TERAPIA DI CONVERSIONE NELLA REALE PRATICA CLINICA

Abbiamo finora compreso come l'immunoterapia di combinazione per il trattamento del HCC consenta di raggiungere una risposta obiettiva che va dal 20,1 al 36,0% e un tasso di controllo di malattia che varia dal 60,1 all'82,2% (Tab. I).

Lo studio *International Converse* fornisce un quadro epidemiologico dei modelli di risposta alla terapia con atezolizumab + bevacizumab, con particolare attenzione ai tassi di conversione curativa. Lo studio ha incluso pazienti con HCC sottoposti a terapia di prima linea con atezolizumab + bevacizumab o lenvatinib, usato come riferimento, dal 2019 al 2023, utilizzando dati aggregati a livello di centri provenienti da un ampio consorzio internazionale. L'endpoint primario era il tasso di conversione curativa, distinguendo la conversione effettiva (AC), quando la risposta alla terapia sistemica ha portato al trattamento curativo; dalla conversione potenziale (PC) – nel caso in cui la risposta alla terapia sistemica non ha invece portato a un trattamento curativo. Gli endpoint secondari includevano ORR, i tassi di non-conversione (*Under Conversion*, UC; [PC-AC]/ORR) e i tassi di sopravvivenza grezzi dei pazienti AC. È stato utilizzato un approccio meta-analitico per analizzare i dati aggregati. La percentuale di ORR, valutata con criteri RECIST 1.1, è stata del 29% per i pazienti trattati con atezolizumab + bevacizumab³⁰. Il successo della terapia di conversione può derivare anche dal controllo biologico della malattia, che può manifestarsi come malattia stabile (SD), anche se non raggiunge i criteri formali di PR o CR. Se l'obiettivo è il controllo biologico del tumore, la SD duratura può essere considerata una conversione di successo e può riflettere un cambiamento nell'aggressività intrinseca del tumore³⁰. Nello studio *International Converse*, il 18% dei pazienti trattati con atezolizumab + bevacizumab sono stati convertiti a terapia curativa anche dopo aver raggiunto una SD duratura alla terapia sistemica di prima linea³⁰.

Sebbene manchino solidi studi prospettici, sono stati riportati alcuni studi osservazionali comparativi⁴²⁻⁴⁴, i quali suggeriscono che i pazienti sottoposti a terapia di conversione con atezolizumab e bevacizumab abbiano una sopravvivenza migliore rispetto ai pazienti che, in trattamento sistemico, raggiungono una risposta parziale (PR). La sopravvivenza osservata nei pazienti convertiti è risultata paragonabile a quella degli individui che avevano ottenuto una risposta completa alla terapia sistemica. Un ulteriore aspetto rilevante di questo studio è stato l'integrazione dell'endpoint di conversione potenziale (PC), concettualizzato come marcatore surrogato oggettivo della conversione curativa, con l'obiettivo di mitigare l'eterogeneità tra i centri. In modo sorprendente, è stata riscontrata una discrepanza significativa tra i tassi di conversione potenziale e conversione effettiva (16% vs. 3% per atezolizumab + bevacizumab e 13% vs. 3% per Lenvatinib, rispettivamente). In considerazione di un tasso di ORR al trattamento con atezolizumab + bevacizumab del 29%, emerge che circa il 40% dei pazienti trattati con atezolizumab + bevacizumab che avevano ottenuto una risposta radiologica, ed erano quindi diventati potenzialmente idonei per un intervento chirurgico o ablativo, non hanno ricevuto un trattamento curativo.

È interessante osservare che i soli due fattori risultati associati a un ridotto ricorso alla conversione dopo trattamento con atezolizumab + bevacizumab sono stati la percentuale di pazienti affetti da diabete e la presenza di un programma di trapianto di fegato. In particolare, la disponibilità di un programma di trapianto si è dimostrata determinante anche nel contribuire all'eterogeneità dei tassi di conversione effettiva nei pazienti trattati con atezolizumab + bevacizumab. Sebbene la gestione primaria dei pazienti non fosse affidata a chirurghi, gli autori ipotizzano che il coinvolgimento di chirurghi epatobiliopancreatici o di specialisti in trapianto all'interno dei team multidisciplinari possa aver favorito una rivalutazione più ampia delle opzioni terapeutiche disponibili. Tali evidenze rafforzano il ruolo clinico centrale della discussione multidisciplinare per ogni paziente affetto da HCC, da condursi nell'ambito di un board multidisciplinare esperto. Questo risultato appare particolarmente rilevante se si considera che una quota significativa dei centri che prescrivevano atezolizumab + bevacizumab (28%) non sottoponeva tutti i pazienti alla valutazione di un board tumorale multidisciplinare; analogamente, il 41% dei centri non disponeva di un programma di trapianto di fegato.

D'altro canto, le evidenze a sostegno del concetto di "downstaging", oggi formalmente riconosciuto anche dalle linee guida EASL²⁶, indicano che l'elevata discrepanza osservata tra i tassi di conversione potenziale e quelli di conversione effettiva potrebbe tradursi in un impatto prognostico sfavorevole sugli esiti clinici dei pazienti. In questo contesto, sebbene con un valore meramente descrittivo e preliminare, lo studio riporta una sopravvivenza a 3 anni pari al 93% nei pazienti sottoposti a conversione verso terapie a intento curativo dopo trattamento con atezolizumab + bevacizumab.

Tale risultato è in linea con quanto emerso in un recente studio, nel quale i pazienti trattati con atezolizumab e bevacizumab che avevano ottenuto una risposta completa, clinica o patologica, a seguito di conversione curativa hanno mostrato una sopravvivenza del 100% dopo un follow-up mediano di 21 mesi. Inoltre, la conversione a trattamento curativo offre il vantaggio intrinseco di poter condurre, in una quota di pazienti, a uno stato potenzialmente libero da malattia e da terapia sistemica⁴³.

La strategia di conversione a intento curativo dovrebbe essere interpretata all'interno di un contesto più articolato, recentemente definito come *gerarchia terapeutica*¹⁰. In quest'ottica, la conversione potenziale non va intesa come un indicatore diretto di idoneità a un trattamento di livello gerarchicamente superiore, bensì come una stima della quota di pazienti che potrebbero diventare tecnicamente candidabili ad approcci curativi, qualora risultino favorevoli anche altri parametri fondamentali, quali la funzionalità epatica, le comorbidità, il performance status, le preferenze del paziente e l'expertise del centro di riferimento. È pertanto plausibile che una frazione dei pazienti considerati potenzialmente convertibili non fosse eleggibile a terapie curative a causa di condizioni cliniche generali compromesse, disfunzione epatica, caratteristiche tumorali specifiche (ad esempio presenza di malattia metastatica o localizzazione sfavorevole dei noduli) o controindicazioni di natura tecnica⁴⁵.

Negli ultimi anni stanno emergendo evidenze da studi che esplorano l'integrazione della terapia sistemica immuno-mediata con l'intervento chirurgico nei pazienti affetti da HCC. In questo contesto, lo studio TALENTop ha fornito importanti indicazioni, seppur limitate a una popolazione esclusivamente cinese, valutando se l'aggiunta della resezione chirurgica dopo tre cicli di atezolizumab + bevacizumab e un ciclo di atezolizumab in monoterapia potesse migliorare gli esiti a lungo termine rispetto alla sola terapia sistemica. Dopo un follow-up mediano

di 18,4 mesi, lo studio ha dimostrato un significativo prolungamento del tempo al fallimento del trattamento (TTF) nel braccio sottoposto a immunoterapia associata a resezione chirurgica rispetto al braccio trattato esclusivamente con immunoterapia sistemica (mTTF 20,4 vs. 11,8 mesi; HR 0,60)⁴⁶.

5. COME VALUTARE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA DI CONVERSIONE: IL RUOLO DEGLI ENDPOINT

La valutazione dell'efficacia della terapia di conversione nell'HCC è complessa, poiché l'obiettivo non è solo ottenere una risposta radiologica, ma trasformare un trattamento palliativo in uno potenzialmente curativo. In questo contesto, la sopravvivenza globale rimane l'endpoint più rilevante, riflettendo l'impatto complessivo del percorso terapeutico fino all'eventuale procedura curativa.

Tuttavia, la valutazione dell'efficacia di una strategia di conversione richiede anche endpoint intermedi e surrogati, utili a descrivere in modo più articolato il beneficio clinico e a identificare precocemente i pazienti candidabili a un approccio curativo.

I criteri radiologici tradizionali (RECIST 1.1) non sempre riescono a cogliere la reale entità della risposta tumorale, soprattutto dopo terapie loco-regionali o immunoterapie. L'utilizzo di criteri modificati (mRECIST) e di parametri volumetrici o funzionali può migliorare la stima della risposta, ma resta limitato nel predire l'effettiva regressione istologica. In questo scenario, la risposta patologica (*pathological response*, pR) sta emergendo come un endpoint di particolare interesse, in quanto fornisce una misura diretta dell'attività antitumorale dei trattamenti sistemici o loco-regionali preoperatori. La pR viene definita sulla base della percentuale di residuo tumorale vitale (*viable tumor cells*, VTC) rispetto alla lesione trattata, distinguendo tra risposta patologica completa (pCR), assenza di cellule neoplastiche vitali, e risposta patologica parziale (pPR), quando il residuo vitale è inferiore a una determinata soglia (solitamente < 10-20%).

Evidenze crescenti suggeriscono che un'elevata percentuale di necrosi tumorale correli con miglior sopravvivenza libera da recidiva e sopravvivenza globale dopo resezione, supportando il ruolo della pR come endpoint surrogato di outcome a lungo termine³⁶.

L'inclusione della risposta patologica tra gli endpoint secondari nei trial di conversione permette di quantificare con maggiore precisione l'efficacia biologica del trattamento, identificare potenziali biomarcatori predittivi di beneficio e delineare, in prospettiva, un endpoint surrogato validato per futuri studi neoadiuvanti o di "downstaging" nell'HCC.

La qualità della vita correlata alla salute (*health-related quality of life*, HRQoL) sta assumendo un ruolo crescente come endpoint complementare, in grado di integrare l'efficacia clinica con la tollerabilità e l'impatto funzionale⁴⁷.

La compromissione epatica, i sintomi sistemici e la tossicità dei trattamenti possono influire sullo stato funzionale e sulla capacità di proseguire la terapia. La raccolta sistematica dei PROs tramite strumenti validati (EORTC QLQ-C30, QLQ-HCC18, FACT-Hep) permette di quantificare le variazioni del benessere fisico, funzionale e sintomatologico lungo il percorso terapeutico⁴⁷.

Numerosi studi prospettici hanno dimostrato che il mantenimento o il miglioramento della HRQoL durante la terapia sistemica o combinata

si associa a una maggiore probabilità di completare il trattamento, a una riduzione delle interruzioni precoci per tossicità e, in alcuni casi, a migliori outcome di sopravvivenza, rendendola pertanto un potenziale endpoint secondario o surrogato di beneficio clinico complessivo anche nel contesto del concetto di terapia di conversione³⁹.

In prospettiva, l'integrazione di biomarcatori predittivi, parametri epatici dinamici e modelli di risposta immunologica potrà raffinare la definizione degli endpoint, permettendo una valutazione più personalizzata del beneficio clinico. Idealmente, l'efficacia della conversione curativa dovrebbe essere dimostrata confrontando pazienti convertiti e non convertiti. A tal fine, sarebbe necessario un RCT che, nei responders, randomizzi tra strategia curativa e prosecuzione della terapia sistemica o loco-regionale. L'unico studio con questa impostazione nell'HCC è lo studio clinico XXL⁴⁸, interrotto precocemente senza raggiungere la dimensione campionaria pianificata. Tuttavia, il disegno di questo tipo di RCT solleva inevitabili considerazioni etiche non facilmente risolvibili. In attesa di dati da RCT analoghi, studi di pratica clinica controllati con coorti storiche e bilanciati con adeguate analisi di propensione potrebbero in parte colmare queste lacune⁴⁹.

6. PROSPETTIVE FUTURE

Il rapido avanzamento delle terapie sistemiche suggerisce che la terapia di conversione nell'HCC potrebbe evolvere da strategia occasionale a componente strutturale del percorso terapeutico. La risposta al trattamento sistemico potrebbe progressivamente assumere un ruolo centrale nella riassegnazione terapeutica, superando l'approccio statico tradizionalmente basato esclusivamente sullo stadio di malattia al momento della diagnosi. In questo scenario, **studi di real-world evidence** appaiono più adatti rispetto ai trial registrativi a cogliere il reale impatto clinico delle strategie di conversione, consentendo una valutazione più accurata della loro applicabilità nella pratica quotidiana.

Il crescente interesse verso **strategie di combinazione**, che integrano terapie loco-regionali e trattamenti sistemici immuno-mediati, sta aprendo nuovi scenari nel trattamento dell'epatocarcinoma inizialmente non candidabile ad approcci curativi. Gli studi clinici EMERALD-1, LEAP-012 e TALENTACE hanno documentato un miglioramento della progression-free survival mediante l'associazione della TACE a regimi di immunoterapia di combinazione, rispettivamente basati su durvalumab + bevacizumab, pembrolizumab + lenvatinib e atezolizumab + bevacizumab⁵⁰⁻⁵².

È plausibile che tali combinazioni possano incrementare la profondità e la durata della risposta tumorale, creando una finestra terapeutica favorevole alla rivalutazione del paziente in chiave curativa. Tuttavia, la possibilità di interpretare questi risultati nell'ottica del *downstaging* o della conversione terapeutica rimane limitata anche in virtù di una marcata eterogeneità dei criteri di arruolamento e dell'assenza di endpoint specificamente dedicati alla conversione chirurgica.

È verosimile che il concetto di resecabilità venga progressivamente ridefinito in termini biologici piuttosto che puramente anatomici, integrando parametri dinamici di risposta radiologica, immunologica e molecolare. In questo contesto, l'identificazione di **biomarcatori predittivi** di conversione potrebbe consentire una selezione più accurata dei pazienti candidabili a un percorso terapeutico sequenziale, ottimizzando il timing dell'intervento curativo e riducendo il rischio di trattamenti non appropriati.

Parallelamente, l'obiettivo finale della conversione terapeutica potreb-

be estendersi **oltre la chirurgia** e il trapianto di fegato, includendo un ventaglio più ampio di strategie a intento curativo o di consolidamento locale. Tecniche loco-regionali avanzate, quali la radioterapia stereotassica o la radioembolizzazione, potrebbero assumere un ruolo crescente come strumenti di "completamento" dopo una risposta sistemica profonda, in particolare nei pazienti con controindicazioni chirurgiche o con funzione epatica borderline.

CONCLUSIONI

L'avvento dell'immunoterapia di combinazione ha profondamente modificato il paradigma terapeutico del HCC non resecabile, traducendosi in un significativo miglioramento della sopravvivenza e in tassi di risposta rilevanti e duraturi. Questi risultati hanno aperto la possibilità concreta di strategie a intento curativo in una quota di pazienti storicamente esclusi da tale prospettiva.

In particolare, le combinazioni anti-PD-L1/anti-VEGF, grazie all'elevato controllo di malattia e al rapido effetto terapeutico associato a una migliore preservazione della funzione epatica, sembrano rappresentare una piattaforma ideale per l'implementazione di percorsi di conversione terapeutica. L'assenza di criteri condivisi e di biomarcatori predittivi impone un approccio prudente e fortemente personalizzato, basato su una rivalutazione dinamica e multidisciplinare della risposta al trattamento.

Il ruolo dei team multidisciplinari dedicati all'HCC diventa pertanto centrale per intercettare tempestivamente le opportunità di conversione e per integrare in modo appropriato strategie sistemiche, loco-regionali e chirurgiche, con il potenziale di tradursi in un reale beneficio prognostico in pazienti accuratamente selezionati.

La validazione prospettica di questi approcci, attraverso studi disegnati per valutare esplicitamente gli esiti della conversione terapeutica, sarà determinante per definire il ruolo della conversione come obiettivo terapeutico strutturato nella gestione dell'epatocarcinoma.

Bibliografia

- 1 Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and pre-dictions to 2040. *J Hepatol* 2022;77:1598-1606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>.
- 2 Wang MD, Xu XJ, Wang KC, et al. Conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine: Current status, challenges and opportunities. *Cancer Sci* 2024;115:2159-2169. <https://doi.org/10.1111/cas.16194>.
- 3 Hwang SY, Danpanichkul P, Agopian V, et al. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol* 2025;31(Suppl):S228-S254. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0824>.
- 4 Vitale A, Cabibbo G, Iavarone M, et al. Personalised management of patients with hepatocellular carcinoma: a multiparametric therapeutic hierarchy concept. *Lancet Oncol* 2023;24:e312-e322. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00186-9).
- 5 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>.
- 6 Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term prognosis after resection of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B-related cirrhosis. *J Clin Oncol* 2000;18:1094-1101. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.5.1094>.
- 7 Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: alive or dead? *J Hepatol* 2005;43:377-380. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.06.001>.
- 8 Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepa-

- tocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08649-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08649-X).
- 9 Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology* 2021;74:2342-2352. <https://doi.org/10.1002/hep.31819>.
 - 10 Vitale A, Cabibbo G, Rimassa L, et al. The Concept of "Converse Therapeutic Hierarchy" for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. Published online May 10, 2025. <https://doi.org/10.1159/000546360>.
 - 11 Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
 - 12 Kudo M. Atezolizumab plus Bevacizumab Followed by Curative Conversion (ABC Conversion) in Patients with Unresectable, TACE-Unsuitable Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2022;11:399-406. <https://doi.org/10.1159/000526163>.
 - 13 Kudo M. A Novel Treatment Strategy for Patients with Intermediate-Stage HCC Who Are Not Suitable for TACE: Upfront Systemic Therapy Followed by Curative Conversion. *Liver Cancer* 2021;10:539-544. <https://doi.org/10.1159/000519749>.
 - 14 Goodsell KE, Tao AJ, Park JO. Neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma-priming precision innovations to transform HCC treatment. *Front Surg* 2025;12:1531852. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1531852>.
 - 15 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
 - 16 Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
 - 17 Zanuso V, Rimassa L, Braconi C. The rapidly evolving landscape of HCC: Selecting the optimal systemic therapy. *Hepatology* 2025;81:1365-1386. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000572>.
 - 18 Sun HC, Zhou J, Wang Z, et al. Chinese expert consensus on conversion therapy for hepatocellular carcinoma (2021 edition). *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022;11:227-252. <https://doi.org/10.21037/hbsn-21-328>.
 - 19 Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC. *J Hepatol* 2025;83:899-908. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.033>.
 - 20 Manfredi GF, Fulgenzi CAM, Celsa C, et al. Efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable HCC: Systematic review and meta-analysis of real-world evidence. *JHEP Rep* 2025;7:101431. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101431>.
 - 21 Chen CL, Feng YH, Yen CJ et al. Long-term survival outcomes of atezolizumab plus bevacizumab treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2025;43:600. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.600.
 - 22 Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;76:862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
 - 23 Piscaglia F, Masi G, Martinelli E, et al. Atezolizumab plus bevacizumab as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: interim analysis results from the phase IIIb AMETHISTA trial. *ESMO Open* 2025;10:104110. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104110>.
 - 24 Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Eng J Med Evid* 2022;1:EVI-Doa2100070. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2100070>.
 - 25 Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2025;405:1851-1864. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00403-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00403-9).
 - 26 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2025;82:315-374. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.028>.
 - 27 Naugler WE, Alsina AE, Frenette CT, et al. Building the multidisciplinary team for management of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroen-*
 - terol *Hepatol* 2015;13:827-835. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.038>.
 - 28 Peng Q, Li L, Yang J, et al. Assessing the Impact of Multidisciplinary Team (MDT) Care on Patients with Liver Cancer/Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health* 2025;54:240-251.
 - 29 Cabibbo G, Daniele B, Borzio M, et al. Multidisciplinary treatment of hepatocellular carcinoma in 2023: Italian practice Treatment Guidelines of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), Italian Association of Medical Oncology (AIOM), Italian Association of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery (AICEP), Italian Association of Hospital Gastroenterologists (AIGO), Italian Association of Radiology and Clinical Oncology (AIRO), Italian Society of Pathological Anatomy and Diagnostic Cytology (SIAPeC-IAP), Italian Society of Surgery (SIC), Italian Society of Gastroenterology (SIGE), Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM), Italian Organ Transplant Society (SITO), and Association of Patients with Hepatitis and Liver Disease (EpaC) - Part II - Non-surgical treatments. *Dig Liver Dis* 2024;56:394-405. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.10.028>.
 - 30 Vitale A, Kim JS, Cabibbo G, et al. Conversion Ability of Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: Insights from the International Converse Study. *Liver Cancer*. Published online August 5, 2025. <https://doi.org/10.1159/000547792>.
 - 31 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>.
 - 32 Lewis S, Cedillo MA, Lee KM, et al. Comparative assessment of standard and immune response criteria for evaluation of response to PD-1 monotherapy in unresectable HCC. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47:969-980. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03386-0>.
 - 33 Zhou M, Zhang C, Nie J, et al. Response Evaluation and Survival Prediction Following PD-1 Inhibitor in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Comparison of the RECIST 1.1, iRECIST, and mRECIST Criteria. *Front Oncol* 2021;11:764189. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.764189>.
 - 34 Scheiner B, Kang B, Balcar L, et al. Outcome and management of patients with hepatocellular carcinoma who achieved a complete response to immunotherapy-based systemic therapy. *Hepatology* 2025;81:1714-1727. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001163>.
 - 35 D'Alessio A, Stefanini B, Blanter J, et al. Pathological response following neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in patients with hepatocellular carcinoma: a cross-trial, patient-level analysis. *Lancet Oncol* 2024;25:1465-1475. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00457-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00457-1).
 - 36 Yang DL, Yan YH, Lai YC, et al. Prognostic value of radiological and pathological complete response following immune-based conversion therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (GUIDANCE004). *JHEP Rep* 2025;7:101587. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101587>.
 - 37 Yang C, Chen Y, Sheng L, et al. Prediction of Pathologic Response in Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Downstaging with Locoregional and Systemic Combination Therapy. *J Hepatocell Carcinoma* 2025;12:43-58. <https://doi.org/10.2147/JHC.S499597>.
 - 38 Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
 - 39 Cabibbo G, Celsa C, Battaglia S, et al. Early Hepatic Decompensation Identifies Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab or Sorafenib at Highest Risk of Death. *Clin Cancer Res* 2025;31:543-550. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-2582>.
 - 40 Celsa C, Di Maria G, Lombardi P, et al. Integrating Quality of Life and Survival in Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2025;11:1160-1168. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.2470>.
 - 41 Cabibbo G, Celsa C, Bhoori S, et al. Establishing hepatic decompensation as a meaningful clinical outcome during systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2025;83:1443-1451. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.07.020>.
 - 42 Kudo M. Changing the Treatment Paradigm for Hepatocellular Carcinoma Using Atezolizumab plus Bevacizumab Combination Therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13:5475. <https://doi.org/10.3390/cancers13215475>.
 - 43 Kudo M, Aoki T, Ueshima K, et al. Achievement of Complete Response and

- Drug-Free Status by Atezolizumab plus Bevacizumab Combined with or without Curative Conversion in Patients with Transarterial Chemoembolization-Unsuitable, Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multi-center Proof-Of-Concept Study. *Liver Cancer* 2023;12:321-338. <https://doi.org/10.1159/000529574>.
- ⁴⁴ Hatanaka T, Kakizaki S, Hiraoka A, et al. Editorial: Predictive Factors and Survival Outcome of Conversion Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Atezolizumab and Bevacizumab: Comparative Analysis of Conversion, Partial Response and Complete Response Patients. Authors' Reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;60:1469-1470. <https://doi.org/10.1111/apt.18319>.
- ⁴⁵ Wu JY, Wu JY, Fu YK, et al. Outcomes of Salvage Surgery Versus Non-Salvage Surgery for Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma After Conversion Therapy with Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined with Lenvatinib Plus Anti-PD-1 Antibody: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol* 2024;31:3073-3083. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-14944-3>.
- ⁴⁶ TALENTop: A multicenter, randomized study evaluating the efficacy and safety of hepatic resection for selected hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion after initial atezolizumab plus bevacizumab treatment. *J Clin Oncol* 2022;40:TPS4175-TPS4175. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4175.
- ⁴⁷ Serper M, Parikh ND, Thiele G, et al. Patient-reported outcomes in HCC: A scoping review by the Practice Metrics Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2022;76:251-274. <https://doi.org/10.1002/hep.32313>.
- ⁴⁸ Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:947-956. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30224-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30224-2).
- ⁴⁹ Li M, Bhoori S, Mehta N, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: The next evolution in expanding access to liver transplantation. *J Hepatol* 2024;81:743-755. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.05.037>.
- ⁵⁰ Sangro B, Kudo M, Erinjeri JP, et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2025;405:216-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02551-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02551-0).
- ⁵¹ Kudo M, Ren Z, Guo Y, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025;405:203-215. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02575-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02575-3).
- ⁵² Dong J, Han G, Ogasawara S, et al. LBA2 TALENTACE: A phase III, open-label, randomized study of on-demand transarterial chemoembolization (TACE) combined with atezolizumab + bevacizumab (Atezo+Bev) or on-demand TACE alone in patients with systemically untreated, intermediate-to-high burden unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) *Ann Oncol* 2025;36(Suppl 1): S62. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.542>.

SOMMARIO

Introduzione.....	2	4. L'accesso alla terapia di conversione nella reale pratica clinica.....	7
1. Il ruolo dell'immunoterapia nel trattamento dell'epatocarcinoma .	3	5. Come valutare l'efficacia della terapia di conversione: il ruolo	
2. Terapia di conversione: il valore del team multidisciplinare	4	degli endpoint.....	8
3. Terapia di conversione: risposta radiologica e oncologica.....	6	6. Prospettive future.....	9
3.1 Terapia di conversione e risposta radiologica	6	Conclusioni	9
3.2 Terapia di conversione e funzionalità epatica.....	7	Bibliografia.....	9

Realizzato con il supporto non condizionato di



Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Edizione

Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Tel.: 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

How to cite: Pinato DJ, Bargellini I, Cabibbo G, et al. Terapia di conversione nell'epatocar-

cinoma avanzato non resecabile: stato dell'arte e prospettive future. Quaderni di Medicina e Chirurgia 2026;(1):2-11. https://doi.org/10.82061/2532-7593/2974-5578/2026_1



Open Access

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>. Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998.

Edizione digitale, gennaio 2026. ISSN 2532-7593 (Print) - ISSN 2974-5578 (Online).

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>