

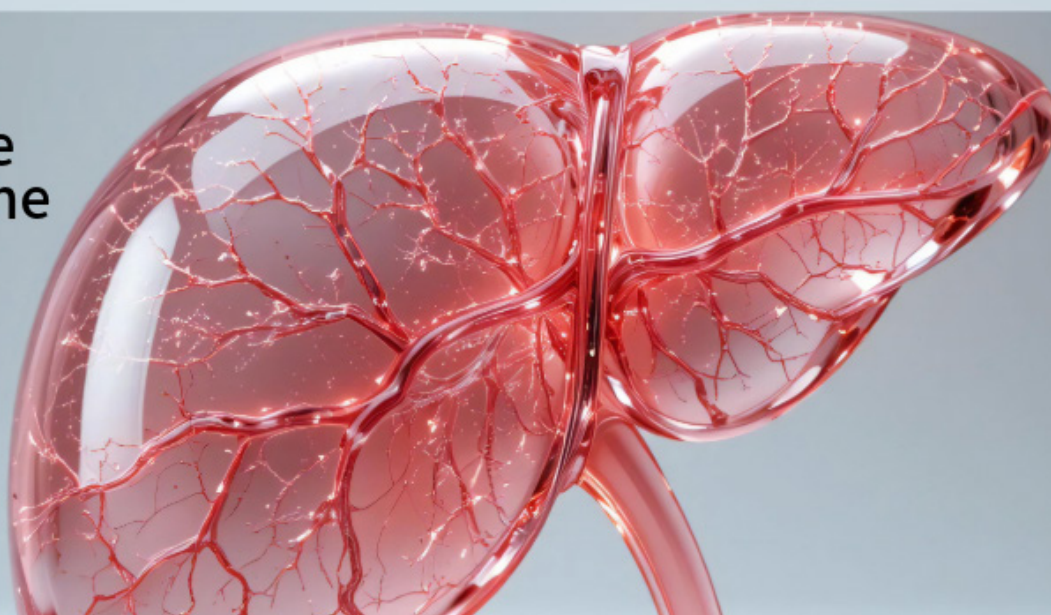
Nuove strategie di trattamento nell'epatocarcinoma (HCC): la combinazione di trattamenti transarteriosi e terapia sistemica

Prof.ssa Irene Bargellini

Professore Associato di Radiodiagnostica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Torino; UOC Radiodiagnostica 1 Universitaria, AOU Città della Scienza e della Salute, Torino

Epatocarcinoma

nuove
prospettive
terapeutiche



Introduzione

Il carcinoma epatico primitivo (HCC) rappresenta ancora oggi un rilevante problema di salute pubblica a livello globale, con oltre 800.000 nuovi casi e più di 750.000 decessi registrati nel 2022, collocandosi tra le principali cause di mortalità oncologica.

L'HCC costituisce circa il 75-85% di questi tumori e si caratterizza per una prognosi strettamente

dipendente dallo stadio alla diagnosi. Nei pazienti in fase iniziale, candidabili a trattamenti curativi quali resezione, ablazione o trapianto, la sopravvivenza a 5 anni può superare il 60-70%. In stadi intermedio-avanzati di contro la sopravvivenza mediana si attesta intorno ai 20 mesi, mentre nelle fasi terminali (BCLC D) la prognosi rimane limitata a pochi mesi.

In circa il 90% dei casi l'HCC si sviluppa nel contesto di una malattia epatica cronica correlata a infezione da virus dell'epatite B (HBV), virus dell'epatite C (HCV), epatopatia alcol-correlata (ALD) e malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD). Mentre i casi virus-correlati sono in progressiva riduzione grazie ai programmi di vaccinazione e alle terapie antivirali, la MASLD sta emergendo come uno dei fattori predisponenti più importanti per lo sviluppo di HCC soprattutto nei paesi industrializzati, con diagnosi spesso tardive data la mancanza di programmi di screening su larga scala per pazienti dismetabolici.

La TACE nella pratica clinica

La chemioembolizzazione transarteriosa (*TransArterial ChemoEmbolization*, TACE) è una procedura di radiologia interventistica utilizzata nel trattamento dell'epatocarcinoma, in particolare nei pazienti non candidabili a chirurgia o ablazione e nei pazienti in stadio intermedio (i.e. pazienti con malattia multifocale limitata al fegato, in assenza di invasione portale o metastasi, con funzione epatica conservata).

Si tratta di una terapia locoregionale che sfrutta una caratteristica peculiare del tumore epatico: mentre il fegato sano riceve la maggior parte del flusso sanguigno dalla vena porta, l'HCC è prevalentemente vascolarizzato dall'arteria epatica. Pertanto, attraverso un accesso percutaneo transarterioso (in anestesia locale) è possibile raggiungere selettivamente i rami afferenti alla lesione epatica e somministrare a tale livello un chemioterapico associato a materiale embolizzante. In tal modo si combina l'effetto citotossico del chemioterapico all'effetto ischemico, determinando una necrosi tumorale selettiva, con un relativo risparmio del parenchima epatico circostante.

L'efficacia locale del trattamento è generalmente elevata, con percentuali di controllo di malattia che possono superare l'80% dopo uno o due cicli di trattamento. Tuttavia, a differenza di trattamenti curativi (resezione e ablazione), si assiste frequentemente a una ripresa locale di malattia (circa il 50% in un anno) o alla comparsa di nuove lesioni.

Pertanto, la ricerca si è concentrata sulla possibilità di potenziare l'efficacia della TACE mediante il miglioramento di alcuni presidi tecnologici e, soprattutto, attraverso la combinazione con altri trattamenti, tra cui la terapia sistemica.

L'immunoterapia nell'HCC

Per molti anni, il trattamento sistemico dell'HCC è stato limitato all'impiego di inibitori tirosin-chinasici (TKI), con benefici clinici modesti e con un impatto limitato sulla sopravvivenza. L'introduzione dell'immunoterapia ha profondamente modificato questo scenario, offrendo nuove prospettive terapeutiche nei pazienti con malattia avanzata. Gli inibitori dei checkpoint immunitari (anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4) agiscono ripristinando la risposta immune antitumorale in un contesto, come quello del fegato cirrotico, caratterizzato da immunosoppressione e infiammazione cronica.

In particolare, le combinazioni tra immunoterapia e farmaci antiangiogenici, come atezolizumab più bevacizumab, rappresentano oggi uno standard di prima linea nei pazienti con funzione epatica conservata, a cui più recentemente è stata affiancata la combinazione di due farmaci immunoterapici – durvalumab (anti-PD-L1) e tremelimumab (anti-CTLA-4) – come ulteriore opzione di prima linea, valida soprattutto nei pazienti non candidabili a terapia antiangiogenica.

Sebbene la terapia sistemica abbia modificato drasticamente la prognosi dei pazienti con HCC in stadio avanzato, solo una quota di pazienti (stimata in circa il 20-30%) ottiene benefici significativi, a causa di meccanismi di immunoresistenza primaria o acquisita, legati a fattori quali bassa immunogenicità tumorale, alterazioni del microambiente immunitario e attivazione di vie immunosoppressive alternative.

Combinazione di TACE e immunoterapia: verso nuovi standard clinici

Il razionale della combinazione con TACE nasce sulla base di due possibili presupposti:

1) la ipossia indotta dalla TACE può attivare dei pathway pro-angiogenici mediati da HIF-1 α e aumento dei livelli di VEGF, che possono favorire la ripresa di crescita tumorale, ed è stato associato a una prognosi peggiore; la combinazione con TKIs e immunoterapia può contrastare questo fenomeno, ritardando la progressione di malattia (i.e. un tumore “caldo” post-TACE diventa “freddo” grazie alla terapia sistemica);

2) la procedura locoregionale può favorire il rilascio di antigeni e citochine, modificando il microambiente tumorale e, di conseguenza, attivando la risposta immunitaria (i.e. un tumore “freddo” viene trasformato in un tumore “caldo” in grado di rispondere alla immunoterapia).

Dal punto di vista clinico, ciò si traduce nella possibilità di ottenere risposte più profonde e, in alcuni casi, più durature.

Evidenze cliniche: i dati dei recenti studi randomizzati

Negli ultimi anni, diversi studi clinici hanno valutato l'efficacia della combinazione tra TACE e terapie sistemiche. Lo studio **EMERALD-1** ha dimostrato che l'aggiunta di durvalumab e bevacizumab alla TACE è in grado di migliorare la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola TACE nei pazienti con HCC non resecabile. Analogamente, il trial **LEAP-012** ha evidenziato un beneficio in termini di controllo di malattia con la combinazione di lenvatinib e pembrolizumab associati a TACE. Simili risultati sono inoltre stati riportati più recentemente dagli studi TALENTACE (combinazione di atezolizumab e bevacizumab insieme a TACE) e CARES-005 (combinazione tra TACE, camrelizumab e rivoceranib), entrambi esclusivamente asiatici.

Tuttavia, è necessario sottolineare che a fronte di un beneficio in termini di progressione di malattia, ad oggi non è stato osservato un parallelo beneficio nella sopravvivenza globale, motivo per cui l'approccio combinato non trova al momento indicazione nelle linee guida internazionali.

Ciononostante, tutti i dati ad oggi disponibili dimostrano che l'approccio combinato si associa a una significativa riduzione del carico tumorale, tale da riaprire opzioni terapeutiche inizialmente escluse. Per il clinico, questo significa disporre di uno strumento in più, soprattutto nei pazienti che potrebbero beneficiare di una riduzione del carico di malattia per accedere a trattamenti curativi come la resezione epatica, e, ancora di più, il trapianto di fegato.

Approccio combinato: implicazioni in pratica clinica

L'adozione di un approccio combinato tra TACE e terapie sistemiche comporta importanti implicazioni nella pratica clinica quotidiana.

In primo luogo, si tratta di strategie terapeutiche complesse, che richiedono una stretta integrazione tra diverse figure specialistiche – epatologi, oncologi, radiologi interventisti e medici di medicina generale (MMG) – rendendo imprescindibile **un modello realmente multidisciplinare**.

A ciò si aggiunge un impatto significativo in termini di **risorse sanitarie**, sia per i costi diretti dei

farmaci immunoterapici e delle procedure interventistiche, sia per la necessità di monitoraggi clinici e strumentali più frequenti.

Dal punto di vista organizzativo, la gestione dei tempi (sequenza tra TACE e terapia sistemica, sospensioni temporanee, rivalutazioni) richiede **un coordinamento accurato** tra i diversi setting assistenziali.

Non meno rilevante è il **carico per il paziente e per i caregiver**: l'alternanza tra ricoveri, accessi ambulatoriali e controlli ravvicinati può incidere sulla qualità di vita, sull'aderenza terapeutica e sulla gestione delle comorbidità. In questo contesto, il **ruolo del territorio** diventa cruciale per garantire continuità assistenziale, supporto clinico e una presa in carico globale del paziente.

Gestione della tossicità: continuità ospedale-territorio

Uno degli aspetti più rilevanti della combinazione TACE-immunoterapia è la gestione degli effetti collaterali.

Da un lato, la TACE può determinare la ben nota sindrome post-embolizzazione (dolori addominali, nausea, vomito, febbre), generalmente autolimitante ma talvolta impegnativa nei pazienti fragili.

Dall'altro, l'immunoterapia introduce un profilo di tossicità completamente diverso, legato all'attivazione del sistema immunitario. Nella pratica quotidiana, i sintomi possono essere sfumati: una lieve diarrea, un incremento delle transaminasi, una stanchezza persistente. È proprio in questa fase che il ruolo del medico di famiglia diventa determinante.

Il riconoscimento precoce di segnali atipici e il tempestivo contatto con il centro specialistico possono prevenire complicanze più severe.

Il ruolo del medico di medicina generale

Nel percorso del paziente con HCC, il MMG non è una figura accessoria, ma parte integrante del processo di cura.

Dalla sorveglianza dei pazienti cirrotici alla gestione degli effetti collaterali, fino al supporto nell'aderenza terapeutica, il contributo del territorio è continuo.

In particolare, nella fase dei trattamenti combinati, il medico di medicina generale assume il ruolo di osservatore privilegiato dell'evoluzione clinica del paziente, spesso in grado di intercettare precocemente segni e sintomi che possono non emergere durante i controlli specialistici programmati. I percorsi clinico-assistenziali regionali prevedono infatti un coinvolgimento attivo del MMG sin dalle fasi iniziali della diagnosi di HCC e lungo tutto il percorso terapeutico. Tuttavia, nella pratica, tale integrazione non è sempre pienamente efficiente e la comunicazione tra ospedale e territorio può risultare discontinua o poco strutturata. In questo contesto, lo sviluppo di strumenti tecnologici e di piattaforme digitali sempre più integrate potrebbe facilitare lo scambio di informazioni, migliorando il coordinamento tra i diversi attori coinvolti e contribuendo a una gestione più efficace e continua del percorso di cura del paziente.

Prospettive future

L'evoluzione del trattamento dell'HCC sta andando verso una crescente personalizzazione. Le combinazioni terapeutiche rappresentano solo un primo passo.

Nei prossimi anni sarà fondamentale identificare biomarcatori in grado di selezionare i pazienti e di predire la risposta. È necessario definire meglio le modalità di combinazione e i timing ottimali sulla base di dati più oggettivi, che partano da una ricerca pre-clinica al momento poco sviluppata.

Parallelamente, nuove combinazioni terapeutiche – che includono farmaci target e approcci locoregionali – sono attualmente in fase di studio, con l’obiettivo di potenziare la risposta antitumorale attraverso meccanismi sinergici.

Alcuni studi di fase II stanno valutando le potenzialità della combinazione dell’immunoterapia con la radioembolizzazione (TARE), trattamento locoregionale che consta in una radioterapia intra-arteriosa superselettiva ad alta dose, in grado di indurre la necrosi tumorale e di rimodulare il microambiente immunitario con un diverso profilo biologico rispetto alla TACE.

Nel contempo, un crescente interesse è rivolto al cosiddetto “abscopal effect”, un fenomeno relativamente raro ma di grande rilevanza biologica, per cui un trattamento locoregionale induce non solo un effetto sul tumore trattato, ma anche una risposta a distanza su lesioni non direttamente trattate. Questo effetto è mediato dall’attivazione del sistema immunitario: la necrosi tumorale determina il rilascio di antigeni che vengono presentati alle cellule immunitarie, innescando una risposta sistemica che può essere amplificata dall’immunoterapia.

Conclusioni

La combinazione tra TACE e immunoterapia rappresenta una delle novità più interessanti nel trattamento dell’HCC. Più che sostituire le strategie esistenti, si inserisce in modo dinamico nel percorso terapeutico, offrendo nuove opportunità soprattutto nei pazienti con malattia in stadio intermedio o con malattia localmente avanzata, ma ancora in buone condizioni generali.

Il vero valore di questo approccio emerge però solo in un contesto di collaborazione stretta tra ospedale e territorio. È in questa integrazione che si gioca la possibilità di tradurre le innovazioni terapeutiche in benefici concreti per il paziente.

Bibliografia

- Reig M, Sanduzzi-Zamparelli M, Forner A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendations: The 2026 update. *J Hepatol* 2026;84:631-654. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.10.020>
- 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>
- Vogel A, Chan SL, Dawson LA, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025;36:491-506. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.02.006>
- 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)
- 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)
- Zhu HD, Fan WJ, Zhao C, et al. Transarterial Chemoembolization Combined With Camrelizumab and Rivoceranib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (CHANCE2005/CARES-005): A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2026;44:959-969. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01796>
- Fazlollahi F, Carfora AD, King M, et al. The State of the Art in Combination Locoregional and Systemic Treatment Strategies for Hepatocellular Carcinoma: Recent Advancements and Future Horizons. *Curr Oncol* 2026;33:172. <https://doi.org/10.3390/curroncol33030172>

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo 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>

www.pacinimedicina.it/medicina_famiglia/

Pubblicato nel mese di maggio 2026
rif. 56840