



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA
- Rino Vullo – ODV
c.f. 93040390382



La tredicesima edizione di “ new frontiers in hepatology”

(nuove frontiere in epatologia) si è tenuto a San Giovanni Rotondo il 20 e 21 ottobre 2023, organizzato dalla prof.ssa Alessandra Mangia, responsabile della Unità operativa di Epatologia presso L’Ospedale IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza.

I temi di quest’anno si sono svolti in 4 sessioni principali dedicate all’aggiornamento di :

1-la patologia da steatosi del fegato.

2-le epatiti virali: epatite B, epatite Delta, epatite E, strategie per eliminare in tutta la popolazione la infezione da HCV.

3-novità in tema di: Intelligenza Artificiale; la malattia di Wilson; le malattie colestatiche del fegato; la terapia sistemica dell’ epatocarcinoma; il trapianto di fegato nell’epatocarcinoma.

4- questa sessione si è svolta sotto forma di tavola rotonda, ed è stata dedicata alla realtà pugliese e riguardava sia i programmi in atto per la eradicazione della epatite C, sia i problemi assistenziali delle malattie rare.

Il presidente di UNITED e di ALT Ferrara , sig Orlandi, è intervenuto in questa sessione e ha parlato del ruolo avuto dalla associazione dei pazienti, a fianco dei clinici , affinché fosse riconosciuto al paziente con talassemia uno stato di fragilità clinica tale da consentire un accesso prioritario ai nuovi farmaci antivirali per la terapia della epatite C ; il sig Orlandi ha riportato l’esperienza di Ferrara , mostrando che :

- la eradicazione della epatite C è stata ottenuta nella totalità dei pazienti (57 casi) che nel 2015 erano ancora HCV-RNA positivi,



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA

- Rino Vullo – ODV

c.f. 93040390382

- al giugno 2022 , il 5% dei pazienti adulti con talassemia major presentava una fibrosi epatica in stadio avanzato e un solo caso risultava affetto da steato-epatite
- dal 2008 sono stati diagnosticati 13 casi di epatocarcinoma e un totale di 3 pazienti è stato sottoposto a trapianto di fegato

Inoltre è stata sottolineata l'importanza di mettere in campo adeguati strumenti per la prevenzione e la diagnosi precoce delle complicanze epatiche, così come indicano le linee guida, e a tal riguardo come sia utile il lavoro di vigilanza svolto dalle associazioni affinché le linee guida siano rispettate e correttamente attuate nella realtà clinica.

Di seguito è riportato il riassunto di 2 argomenti trattati nel convegno.

1)La steatosi epatica

Con il termine di steatosi si indica un **eccessivo accumulo di grasso** (trigliceridi) nelle cellule epatiche. È normale che il fegato contenga del grasso, ma se questo ammonta a più del 10% del peso del fegato si parla di steatosi.

Si distinguono due forme principali di steatosi epatica :

- **Steatosi secondaria** ad un **consumo eccessivo di alcol**, in conseguenza di alcuni trattamenti **farmacologici** di lunga durata, o a causa di una **epatite cronica da virus C**.
- **Steatosi associata ad obesità, al diabete mellito di tipo 2 , alla sindrome metabolica** (ovvero obesità addominale associata alla presenza di uno o più dei seguenti elementi: aumento della pressione arteriosa, aumento dei grassi nel sangue, aumento della glicemia, insulinoresistenza).

L'accumulo di grasso nel fegato può essere senza conseguenze, ma nel 10% circa dei



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA

- Rino Vullo - ODV

c.f. 93040390382

pazienti può provocare col tempo dei danni permanenti al fegato e alla sua funzionalità, poiché si instaura una condizione di infiammazione (steatoepatite) che a sua volta induce una fibrosi progressiva fino alla cirrosi, e con il rischio di comparsa di epatocarcinoma.

La steatosi epatica e la steatoepatite associata a disfunzione metabolica è diventata la malattia epatica più frequenti negli Stati Uniti e in Europa, e ciò è dovuto alla crescente diffusione della obesità. Nelle persone obese la prevalenza di steatosi epatica raggiunge il 98%; le persone con diabete hanno la steatosi nel 55-68% dei casi e la steatoepatite fino al 37%.

Si prevede nei prossimi anni un incremento dei casi sia di cirrosi, sia di epatocarcinoma dovuti alla steatosi epatica.

In Italia, lo studio Dionysos, che comprendeva 6.917 persone della popolazione generale residente in due aree del Nord, ha riscontrato una prevalenza di fegato grasso nel 25% delle persone adulte. Inoltre, è importante notare che anche i bambini e gli adolescenti presentano steatosi epatica, con una prevalenza dell'8%-10% nella popolazione italiana. Le relazioni presentate al convegno, oltre ai dati epidemiologici, hanno messo a fuoco i meccanismi patogenetici molecolari alla base della steatosi, nonché gli aspetti genetici, il ruolo delle alterazioni del microbiota intestinale, quali esami di laboratorio e strumentali oggi disponibili siano più appropriati per diagnosticare lo stadio di questa malattia epatica.

La terapia della steatosi epatica si basa sul cambiamento dello stile di vita (dieta, attività motoria, calo ponderale) che però è molto difficile per il paziente da ottenere e soprattutto da mantenere nel tempo. La steatosi, la infiammazione e la fibrosi sono dei fenomeni reversibili. Per i pazienti con diabete 2 alcuni farmaci utilizzati per il controllo



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA

- Rino Vullo - ODV

c.f. 93040390382

della glicemia, tra cui il pioglitazone, possono facilitare il calo ponderale e migliorare la steatosi; molte molecole sono risultate potenzialmente in grado di ridurre la steatoepatite e la fibrosi epatica, alcune sono attualmente in fase di sperimentazione avanzata; si spera che il loro uso potrà in futuro modificare la storia naturale della malattia verso la cirrosi e ridurre il rischio di epatocarcinoma.

2) l'epatocarcinoma

Per questa complicanza epatica sono stati trattati le novità terapeutiche attualmente presente in campo medico e chirurgico.

Il prof Cillo ha illustrato come è cambiato negli ultimi anni l'inquadramento clinico del paziente con epatocarcinoma e come deve essere guidata la scelta terapeutica verso il trapianto di fegato e le altre terapie disponibili.

La terapia dell'epatocarcinoma si avvale oggi, oltre al trapianto di fegato, della resezione chirurgica della massa neoplastica in laparotomia e di altri approcci chirurgici minimamente invasivi (epatectomia assistita in laparoscopia e video-laparoscopia robotica), dell'ablazione del tumore con la chemioembolizzazione trans-arteriosa (TACE) e della radioembolizzazione (TARE).

Lo studio clinico del paziente affetto da epatocarcinoma ha lo scopo di definire la stadiazione oncologica e diffusione del tumore, il grado di aggressività istologica del tumore, la sua localizzazione eventuale in una sede critica; inoltre esso prevede indagini per definire la fragilità complessiva del paziente, il carico di comorbidità, il grado di funzionalità del fegato; inoltre bisogna considerare le controindicazioni eventuali insite nell'uso di una tecnica specifica di terapia.

La situazione clinica del paziente con epatocarcinoma è di solito complessa e rende



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA

- Rino Vullo - ODV

c.f. 93040390382

quindi necessarie molte valutazioni che coinvolgono più specialisti (tra cui radiologo, oncologo, internista, anatomopatologo); essi costituiscono dunque un team multidisciplinare, con un ruolo centrale e decisivo nella gestione del paziente e nella scelta personalizzata della terapia, ma in cui non deve mancare il medico del centro trapianti (che dovrebbe essere coinvolto nella gestione del caso fin dalla diagnosi).

Il prof Cillo ha illustrato un algoritmo terapeutico utile per la scelta di una terapia personalizzata , che include tutti questi parametri (terapie disponibili, fattibilità e controindicazioni alla terapia, parametri clinici del paziente); le diverse opzioni terapeutiche sono poste in modo gerarchico, cioè in base al loro beneficio terapeutico, e al primo posto c'è il trapianto di fegato, oggi riconosciuto come la miglior scelta terapeutica in termini di sopravvivenza a lungo termine (5-10 anni) del paziente con epatocarcinoma.

Il prof Cillo ha inoltre illustrato i miglioramenti che sono stati ottenuti in questi ultimi anni sia per preservare la funzionalità del fegato da trapiantare , sia nelle tecniche chirurgiche di espianto di porzioni di fegato da donatore vivente.

Il prof Borzio ha parlato della terapia sistemica dell'epatocarcinoma da adottare quando il paziente si trova in uno stadio avanzato di malattia, in cui i trattamenti locoregionali, come la resezione chirurgica, il trapianto di fegato e l'ablazione non sono più applicabili. Bisogna ricordare che l'epatocarcinoma è noto come resistente alla chemioterapia citotossica e diversi studi, sia per le monoterapie che per le combinazioni, non hanno mostrato miglioramenti significativi nella sopravvivenza dei pazienti nei pazienti.

Per più di un decennio, l'unico trattamento sistemico di comprovata efficacia sul carcinoma epatocellulare avanzato è stato il sorafenib, un inibitore multitarget delle



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA

- Rino Vullo – ODV

c.f. 93040390382

tirosin-chinasi (TKI) approvato nel 2007. Sorafenib è stata la prima terapia sistemica efficace approvata per i pazienti con HCC avanzato sulla base dei risultati dello studio SHARP (sopravvivenza globale: 10,7 contro 7,9 mesi con il placebo, associato a un tempo più prolungato di progressione radiologica del tumore) . I principali effetti collaterali sono la diarrea, perdita di peso e una reazione cutanea mano-piede.

Negli ultimi due anni sono emerse nuove opzioni terapeutiche grazie all'avvento della immunoterapia . Questo tipo di terapia è divenuta possibile grazie agli studi che hanno valutato le interazioni tra il tumore e il suo microambiente, e in particolare le modalità con cui il tumore è in grado di sfuggire al controllo del sistema immunitario.

Per l'epatocarcinoma sono stati studiati diversi farmaci immunoterapici (tra cui Nivolumab, Pembrolizumab, Durvalumab e Ipilimumab).

La combinazione di due farmaci , costituita precisamente da Atezolizumab (immunoterapico, inibitori del checkpoint immunitario) e da Bevacizumab (anticorpo un monoclonale anti- fattore di crescita endoteliale), è risultata più efficace rispetto alla terapia con sorafenib e attualmente questa combinazione rappresenta il trattamento sistemico di prima linea per l'epatocarcinoma in Europa.

Recentemente in USA la FDA ha approvato la combinazione di 2 farmaci immunoterapici , il durvalumab (inibitore PD-L1) e il tremelimumab (inibitore CTLA4) per il trattamento dei pazienti adulti con epatocarcinoma avanzato o non resecabile . I dati dello studio Stride sono stati comunicati nel febbraio 2023, e hanno mostrato un notevole beneficio in termini di sopravvivenza dei pazienti dopo quattro anni di follow-up (il 25,2% dei pazienti trattati con il regime STRIDE era vivo a quattro anni rispetto al 15,1% di quelli trattati con sorafenib). Una volta approvato in Europa,



ASSOCIAZIONE per la LOTTA alla TALASSEMIA
- Rino Vullo - ODV
c.f. 93040390382

questa combinazione potrà essere una alternativa come terapia di prima linea.

Nel complesso, comunque, la disponibilità di farmaci per curare il paziente con epatocarcinoma appare al momento insoddisfacente, pertanto rimane la necessità di trovare nuovi trattamenti sistemici che possano migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita nei pazienti che non possono utilizzare una prima linea di trattamento.

Ferrara, 26 Ottobre 2023