

***This is an author version of the contribution published on****:  
Questa è la versione dell’autore dell’opera:  
A. Smedile, M.L. Abate, G.P. Caviglia, A. Olivero, C. Rosso, A. Ciancio, E. Bugianesi, G.M. Saracco. Ligand Assay 2016;21(3):237-8.*

***The definitive version is available at:*** *La versione definitiva è disponibile alla URL:  
http://www.elasitalia.it/la-rivista/*

**Epatocarcinoma: biomarcatori nella prevenzione, diagnosi e cura**

Antonina Smedile, Maria Lorena Abate, Gian Paolo Caviglia, Antonella Olivero, Chiara Rosso, Alessia Ciancio, Elisabetta Bugianesi, Giorgio Maria Saracco

Dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia, Città della Salute e della Scienza. Laboratorio di Gastroenterologia ed Epatologia Molecolare, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

L’epatocarcinoma (HCC) è al 3° posto tra le cause di morte per tumore e la principale causa di morte nella cirrosi epatica. La cirrosi e la malattia cronica del fegato rappresentano il naturale background per lo sviluppo di HCC (associazione HCC/cirrosi >90%) e sono quindi il più importante fattore di rischio con una incidenza del 3-7% anno. I dati di prevalenza della UE dimostrano come l’Italia sia un Paese ad alto rischio per HCC (21,4/100.000 persone/anno) con differenze regionali tra Nord, Centro e Sud-Italia (1). I fattori eziologici virali (HCV, HBV, HDV) e l’alcool sono prevalenti anche se recenti dati epidemiologici dimostrano un incremento dei casi di HCC nella cirrosi metabolica (NAFLD/NASH) per il trend epidemiologico che registra un calo delle cirrosi virali per il successo delle terapie antivirali a fronte di un incremento consistente del tasso di obesità, diabete con l’associata epatopatia metabolica (2). Indipendentemente dall’eziologia, i pazienti con cirrosi sono ad alto rischio di sviluppare HCC e sono oggetto di programmi di screening/sorveglianza con l’ecografia semestrale con il fine di porre una diagnosi precoce di HCC, unica concreta possibilità di migliorare la mortalità (1,3,4). Purtroppo il 15-20% degli HCC sfuggono ai programmi di sorveglianza e sono diagnosticati in fase avanzata di malattia (staging BCLC B/C/D) senza possibilità di accedere alle cure loco-regionali (RF/TACE) o terapie mediche (5). La prevenzione primaria ha lo scopo di ridurre i fattori di rischio. Per il virus dell’epatite B questa è stata raggiunta con la vaccinazione per HBV, introdotta in Italia nel 1991. In Cina, dove la vaccinazione è stata implementata prima, il tasso di sviluppo di HCC si è ridotto drasticamente (6). Nei pazienti HBV infetti con un’epatite cronica/cirrosi, la terapia antivirale con analoghi nucleos(t)idici (NUCs) che sopprimono la replicazione virale ha drasticamente ridotto gli scompensi clinici, l’indicazione al trapianto per HBV ed ha ridotto senza eliminare del tutto il rischio di HCC (7). Purtroppo, la particolare biologia del virus HBV non consente la completa eradicazione per la sua integrazione nel genoma dell’ospite come infezione occulta (8). Campagne di prevenzione sono utili per ridurre il consumo alcolico specie nei giovani. Il controllo dell’obesità e del diabete (pandemia globale in Europa ed USA negli ultimi anni) con una corretta alimentazione ed attività fisica regolare rappresentano oggi una misura di prevenzione primaria da perseguire anche nelle scuole per il rischio di obesità, diabete e NAFLD/NASH/HCC in età pediatrica (9). La prevenzione per i pazienti già infetti con il virus HCV trova oggi, nella terapia con antivirali diretti (DAAs) efficaci nella eliminazione del virus nel 98%, una costosa risposta di prevenzione primaria non essendo disponibile ad oggi un vaccino per HCV (10). La speranza di prevenire la cirrosi e l’HCC motiva lo sforzo economico che i paesi industrializzati stanno sostenendo per l’eradicazione del virus. La prevenzione secondaria ha come obiettivo la diagnosi precoce di HCC con lo screening/sorveglianza. Questi programmi sono cost-effective se proposti a categorie realmente a rischio. Le società scientifiche (AISF, EASL, AASLD) hanno identificato dei gruppi di pazienti dove la sorveglianza è raccomandata come la cirrosi virale e alcoolica, l’emocromatosi, la colangite colestatica primitiva (CBP). Inoltre si raccomanda la sorveglianza anche nei cirrotici in terapia con NUCs, nei cirrotici responder (SVR) alla terapia con IFN e ai recenti DAAs, nei pazienti con SVR e fibrosi di grado F3 (AISF, linee guida). La sorveglianza in tutte le linee guida è raccomandata con l’ECT addome superiore semestrale in quanto capace di aumentare la sopravvivenza a 5 anni aumentando la quota di HCC diagnosticati in fase precoce e di conseguenza il numero dei casi che possono giovarsi di una terapia curativa. Relativamente ai marcatori oncologici tradizionali come l’α-fetoproteina (AFP) e la des-ɣ-carbossiprotrombina (DCP), nota anche come proteina indotta da assenza di vitamina k (PIVKA-II), il loro impiego nel monitoraggio è controverso per la scarsa accuratezza diagnostica. Nelle linee guida dell’APASL, società epatologica Asiatica, i marcatori sono inclusi nella sorveglianza. L’impiego di questi marcatori, anche in Europa ed USA è oggetto di revisione ed ottimizzazione per rispondere alla necessità clinica di avere dei biomarkers semplici da utilizzare nella sorveglianza per una diagnosi sempre più precoce, e nel monitoraggio della recidiva post-terapia.

La DCP o PIVKA-II con il nuovo sistema sensibile di determinazione in chemiluminescenza si è dimostrata efficace nel distinguere i casi di cirrosi con e senza HCC (11). Nello studio da noi eseguito su 254 pazienti (127 cirrotici, 127 cirrotici con HCC), i livelli sono risultati significativamente diversi, come diversi sono stati i livelli sulla base della eziologia virale HBV vs HCV. L’accuratezza diagnostica dell’AFP e di PIVKA-II è risultata pari a 0.725 e del 0.807, rispettivamente; con la combinazione di entrambi i marcatori l’AUC=0.818. I Cut-off identificati sono stati di 16 ng/ml per AFP e di 74 mAU/ml per PIVKA-II. La performance diagnostica di PIVKA-II è stata superiore rispetto a quella di AFP (ΔAUC=0.082, p=0.034). In uno studio longitudinale abbiamo valutato i campioni di sangue seriati di 27 cirrotici (14 HCV/HCC; 13 HBV/HCC) fino a 18 mesi prima della diagnosi di HCC. La misurazione dei livelli di PIVKA-II ed AFP dal momento della diagnosi di HCC T(0) a ritroso al tempo 9 mesi T(-1) e al tempo 18 mesi T(-2), ha rilevato livelli crescenti dei 2 marcatori (p=0.002). In un modello di valutazione del rischio al T(-2) un paziente cirrotico con un valore di PIVKA-II >55 mAU/mL ad un prelievo di monitoraggio, ha un rischio di sviluppare HCC nei 18 mesi successivi 3.7 volte maggiore rispetto ad un altro paziente cirrotico che ha un valore di PIVKA-II <55 mAU/mL. Livelli sierici di PIVKA-II >55 mAU/mL nel modello descritto consentono pertanto l’identificazione di quei pazienti cirrotici, sottoposti a sorveglianza, che hanno una probabilità significativamente più elevata di sviluppare HCC e che potrebbero trarre beneficio da un più stretto monitoraggio clinico. La DCP ha inoltre già dimostrato in studi precedenti la capacità di distinguere HCC con invasione vascolare e la recidiva dopo terapia loco-regionale (12).

Nuovi biomarcatori serici e tissutali sono in fase di valutazione (13).I microRNA, oligonucleotidi a RNA che regolano la trascrizione genica a livello post-trascrizionale, sono stati studiati anche nell’HCC (14). Nella nostra esperienza, tra i microRNA analizzati nel siero, il miR-122 è risultato differentemente espresso fra pazienti con cirrosi e pazienti con HCC HBV-correlato (p=0.024) con una accuratezza diagnostica moderata (AUC=0.675, cut-off: 35.75 UA/mL, Se=61% e Sp=76%). Tuttavia, la combinazione di miR-122 + AFP + PIVKA-II ha consentito di migliorare l’accuratezza diagnostica con un ulteriore incremento della performance (AUC=0.918). Inoltre, la combinazione dei 3 marcatori, in un modello predittivo di rischio, ha consentito di identificare quei pazienti a più alto rischio di sviluppare HCC (HR=10.6) nei 18 mesi successivi. Le conoscenze dei differenti patterns cellulari attivati nell’HCC hanno individuato delle “signatures molecolari” specifiche per l’aggressività del tumore, la sua prognosi, il rischio di recidiva ed una eventuale risposta alla terapia (15). Le conoscenze biologiche raccolte negli ultimi 10 anni di collaborazione tra centri di ricerca per l’HCC hanno messo in evidenza come la complessa eterogeneità di questa neoplasia necessiti di una terapia personalizzata per raggiungere risultati di risposta oncologica efficaci.

Bibliografia

1. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;56(4):908-43.

2. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. Annu Rev Med. 2016;67:103-17.

3. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53(3):1020-2.

4. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. Hepatol Int. 2010;4(2):439-74.

5. Singal AG, Yopp AC, Gupta S et al. Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5(9):1124-30.

6. Chang MH, You SL, Chen CJ et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. Gastroenterology. 2016;151(3):472-480.e1.

7. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection - EASL Special Conference J Hepatol. 2015;63(5):1238-53.

8. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. J Hepatol. 2016.64(Suppl.1):S117-31.

9. AlKhater SA. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: an overview. Obes Rev. 2015;16(5):393-405.

10. Asselah T, Boyer N, Saadoun D et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. Liver Int. 2016;36 Suppl 1:47-57.

11. Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-γ-carboxyprothrombin. Liver Int. 2011;31(1):22-35.

12. Poté N, Cauchy F, Albuquerque M et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. J Hepatol. 2015;62(4):848-54.

13. Song PP, Xia JF, Inagaki Y et al. Controversies regarding and perspectives on clinical utility of biomarkers in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2016;22(1):262-74.

14. Huang JT, Liu SM, Ma H et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Circulating miRNAs for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. J Cell Physiol. 2016;231(2):328-35.

15. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC et al. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2015;149(5):1226-1239.e4.