

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**ALFALFETOPROTEÍNA: SIGNIFICADO DE LA EVALUACIÓN
LONGITUDINAL PARA DETECCIÓN DE CARCINOMA
HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON CIRROSIS
HEPÁTICA.**

T E S I S

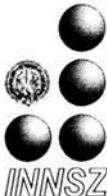
**PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. BERNARDO CACHO DÍAZ

**TITULAR DEL CURSO:
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

**TUTOR DE TESIS:
DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ
DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA**



MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSTGRADO EN
MEDICINA INTERNA DEL
DR. BERNARDO CACHO DÍAZ



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

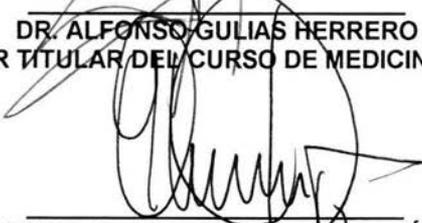


DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



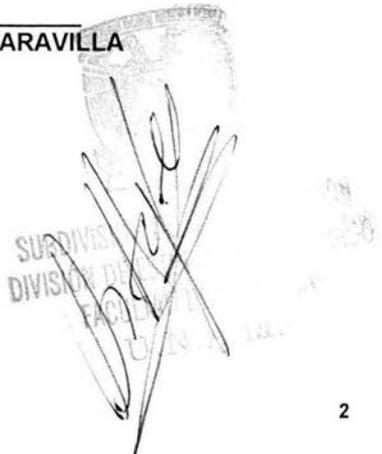
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ
TUTOR DE TESIS



DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA
TUTOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A DIOS, POR CREAR TODO CON AMOR .

A LOS PACIENTES: NUESTRA RAZON DE ESTAR AQUÍ.

A SANDRA, POR TU APOYO, AMOR, CONFIANZA Y PRESENCIA.

A MIS PADRES, QUE ME ENSEÑARON EL CAMINO Y DIERON ALAS PARA LLEGAR.

A MIS HERMANOS CLAUDIA, JULIO, RICARDO Y SOBRINOS, POR FORMAR PARTE IMPORTANTE DE MI VIDA.

A OSCAR, ESTO SIN DUDA, ES UN LOGRO DE AMBOS. MUCHAS GRACIAS.

A MIS ABUELITAS, TIAS, TIOS Y PRIMOS; POR SU CARIÑO.

A MIS COMPAÑEROS, AHORA AMIGOS, CON QUIENES COMPARTI Y APRENDI MUCHO.

A MIS AMIGOS, POR SIEMPRE ESTAR A MI LADO.

A LAS AUTORIDADES Y MAESTROS DEL INCMNSZ, MI ADMIRACIÓN, GRATITUD Y RESPETO.

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye más del 90% de los tumores primarios hepáticos. Su pronóstico es pobre y depende de una detección temprana, así como de la reserva hepática del paciente. La determinación sérica de alfa fetoproteína (α FP) tiene una sensibilidad para diagnóstico de CHC, entre el 50-85% y sus valores mayores a 400 ng/mL, son altamente específicos para el diagnóstico.

El objetivo de este trabajo fue analizar la sensibilidad y especificidad del incremento progresivo de niveles de α FP para la detección de CHC en pacientes con cirrosis hepática (CH).

Se incluyeron al estudio pacientes con cirrosis hepática seguidos en la consulta externa del INCMNSZ con niveles de α FP, así como pacientes con diagnóstico de CHC, por biopsia, lesión hepática mayor a 5 cm y progresión tumoral por estudios de imagen. Se analizó la sensibilidad y especificidad de la medición transversal de α FP \geq 400 ng/mL y la elevación progresiva de α FP con tres determinaciones. Se compararon las áreas bajo las curvas ROC de ambas pruebas diagnósticas.

Se encontró en pacientes con α FP \geq 400ng/mL una sensibilidad de 20% y especificidad de 100% y para la elevación \geq 5 ng/mL/mes una sensibilidad de 76.2% y especificidad de 98.3%. El área bajo la curva ROC fue significativamente mayor para la progresión de α FP con tres determinaciones que para los niveles (ng/mL) de α FP con $p < 0.05$.

Al comparar el área bajo la curva ROC de la determinación transversal de α FP \geq 400 ng/mL y la elevación progresiva \geq 5 ng/mL/mes, encontramos una diferencia significativa como prueba diagnóstica a favor de la elevación progresiva.

En conclusión: La elevación progresiva de α FP en pacientes con cirrosis hepática es útil para la detección de hepatocarcinoma y tiene mayor sensibilidad y especificidad que su elevación transversal \geq 400 ng/mL.

INTRODUCCION

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la causa mas frecuente de tumor primario hepático y el cuarto cáncer mas frecuente en el mundo (Parkin, *et al* 1992), produciendo 1 millón de muertes anuales en el mundo y con un aumento en la incidencia (El-Serag 2002, Befeler *et al* 2002). Las opciones terapéuticas actuales no son aún eficientes, con una sobrevivida global a 5 años de 3-10%. Son metas globales de la medicina actual, el identificar oportunamente lesiones precursoras de CHC, conocer su mecanismo fisiopatológico y el proveer un diagnóstico acertado. Los pacientes en etapa presintomática que son diagnosticados de CHC por lo general tienen mejor función hepática, tumores mas pequeños y, por lo tanto, mejor pronóstico al ser candidatos a una amplia gama de opciones terapéuticas.

Los factores de riesgo mayores para desarrollo de CHC son: Infección por virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC) (Hasan *et al* 1990), cirrosis de cualquier etiología (por ejemplo, cirrosis biliar primaria), hemocromatosis, otras enfermedades del metabolismo hepático y la exposición a aflatoxina (Nissen *et al* 2002). Los factores de riesgo menores son: Cirrosis biliar primaria, andrógenos, tabaquismo y exposición a algunos compuestos químicos (p.ej. cloruro de vinil) (BCLC 2001, Bailey y Brunt 2003). El riesgo anual de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis es de 5% (rango 1-7%), con una prevalencia publicada entre el 7.4 y 23% de necropsias en este grupo de pacientes; por lo que el presentar

cirrosis es el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de CHC, al estar presente hasta en un 80-90% de los pacientes.

El alfa-fetoproteína (α FP) es una proteína de componente fetal producida en el periodo embrionario por el endodermo visceral del saco gestacional y subsecuentemente por el hígado. Desde hace mas de 40 años se ha descrito su reexpresión en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC). Esta proteína esta configurada en el cromosoma 4 (4q11-q13); es una glicoproteína formada por 591 aminoácidos y cadenas laterales de carbohidratos con masa molecular aproximada de 70 Kd. Dando lugar a 11 glicofomas principales, basándose en su cadena de azúcares. Fue descubierta en 1956 por electroforesis, pero fue hasta 1963 cuando Abelev detectó la presencia de α FP en ratones con CHC.

Se han hallado niveles séricos elevados de α FP en pacientes con CHC en un 60-70% de los pacientes; no obstante, causas de falsos positivos incluyen: cirrosis, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de vías biliares, cáncer de pulmón, teratocarcinomas testiculares, esferocitosis, tirosinemia. Las mujeres embarazadas presentan elevaciones de α FP, particularmente, si tienen productos con malformaciones del cordón espinal (Taketa 1990, Bloomer *et al* 1975). La mayoría de los laboratorios tienen límites de normalidad entre 10-25 ng/mL (valor en el INCMNSZ 0-10). Tomando estos, como niveles de corte superior, se encuentra una sensibilidad para CHC de 80% pero con baja especificidad. Aunque algunos tumores hepáticos bien diferenciados no elevan α FP, sus niveles se

correlacionan con la carga tumoral. Elevaciones moderadas de α FP (10-400 ng/mL) se encuentran en pacientes con hepatitis y cirrosis hepática; por lo que niveles entre 10 a 400 ng/mL de α FP en pacientes con hepatopatía se han denominado en área gris. Alrededor de 40% de los pacientes con CHC tienen niveles séricos de α FP mayores a 1,000 ng/mL. Los hombres con CHC tienden a tener niveles más altos de α FP que las mujeres.

Varios autores han intentado aclarar la detección oportuna (screening del inglés) óptima de CHC, en pacientes con CH empleando diversas técnicas, teniendo como principales herramientas la determinación sérica de α FP y diversos estudios de imagen. A pesar de distintos consensos, no existe aún una opinión universal sobre su utilidad y se investiga continuamente para descubrir un mejor marcador para CHC (Marrero 2003). Varios estudios fomentan la realización de conductas que lleven a una detección pertinente adecuada ya que mejora el pronóstico al ampliar las opciones terapéuticas (Trevisani *et al* 2002).

En un estudio (Taketa 1990) se reportó una sensibilidad de la α FP para detección de CHC en pacientes con cirrosis de 78.9% y una especificidad de 78.1% cuando el corte era de 20 ng/mL. Cuando el corte fue elevado a 200 ng/mL la especificidad se elevó a 99.6% pero la sensibilidad bajó a 52.6%; otros estudios han corroborado estos hallazgos concluyendo que a mayor nivel de corte se gana especificidad, pero se pierde sensibilidad y viceversa (Trevisani 2001 *et al*). Debido a este tipo de evidencia, se ha aceptado el límite superior de la α FP en

pacientes con enfermedad hepática en 400 (Heyward *et al* 1985). Se recomienda que para calcular la especificidad adecuadamente, los datos se deben obtener tras el seguimiento mínimo de un año en los pacientes con cirrosis (Johnson 2001).

La evidencia sobre los cambios a través del tiempo en las cifras de α FP aún no son concluyentes (Oka *et al* 1994). En el INCMNSZ (Olivera 1994) sólo el 25% de los pacientes con CHC presentaron elevaciones de α FP mayor a 300 ng/mL y el 64% entre 21 y 299 ng/mL; el 90% de los pacientes con CHC tenían cirrosis; no se encontraron diferencias entre los niveles de α FP y la etiología; además se reveló que con niveles de corte en 12.8 ng/mL se tiene una sensibilidad del 75%; el 20% de los pacientes con CHC nunca presentaron elevación de α FP. Un estudio (Kuwahara *et al* 1993) demostró que un patrón de espiga (elevación rápida) del α FP en pacientes con lesiones hepáticas tuvo una mayor frecuencia de CHC, comparado con otros patrones de elevación en pacientes con cirrosis y lesiones hepáticas. Se han realizado varios estudios para aumentar la especificidad de la α FP para diagnóstico de CHC dependiendo su unión a varias moléculas; sin embargo su empleo es costoso y no es accesible para cualquier institución (Yamashita *et al* 1993, Sato *et al* 1993). La determinación de α FP además de ser una herramienta diagnóstica también ha sido utilizada para valorar la respuesta a tratamiento y en caso de haber sido éste efectivo para detectar oportunamente recurrencias; esto, con algunas excepciones (Befeler *et al* 2002, Nomura *et al* 1989).

Algunos expertos utilizan determinaciones de α FP y US hepático cada 3 - 6 meses para detección de CHC en pacientes con hepatopatía; sin embargo no existe conclusión en cuanto al costo beneficio para la detección de CHC en pacientes con hepatopatía (Sarasin *et al* 1996, Regan 1989, Bolondi 2001).

En pacientes con masa hepática ≥ 2 cm y/o niveles de α FP ≥ 400 ng/mL no es necesario realizar biopsia para efectuar el diagnóstico de CHC (BCLC 2001).

Los estudios por imagen han ayudado a el diagnóstico de CHC siendo la RMN el estándar de oro, pero debido a su costo-beneficio, no se ha demostrado efectividad en la detección por este método, para pacientes con hepatopatía. El estudio de imagen con mayor aceptación, es el US (Ultrasonido) con sensibilidad (S) y especificidad (E) de 79% (58-85%) y 94% (93-94%) respectivamente, siendo de mayor utilidad diagnóstica en tumores $>2-3$ cm y notando que está limitado a ser operador dependiente (BCLC 2001, Sherman *et al* 1995).

Se ha calculado la sensibilidad independiente para la α FP, US y TAC (Tomografía Computada) siendo de 58% (39-64%), 58 (58-78%) y 53% respectivamente; así como la sensibilidad y especificidad combinada entre estas: TAC + α FP S 68%, E 85%; US + α FP S 79% y E 87% (Gambarin-Gelwan *et al* 2000, Collier *et al* 1998).

A pesar de que se sigue utilizando la determinación de α FP en la actividad clínica diaria para detección oportuna de CHC, varios autores recomiendan su desuso, ya que no produce un buen costo beneficio, tiene baja sensibilidad que produzcan buena especificidad y baja especificidad que produzcan buena sensibilidad (Befeler *et al* 2002, Trevisani *et al* 2001, Sherman 2001)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿La elevación progresiva de α FP en pacientes con cirrosis hepática es útil para la detección de hepatocarcinoma?
2. ¿La elevación progresiva de α FP en pacientes con cirrosis hepática tiene mejor sensibilidad y especificidad que la elevación transversal ≥ 400 ng/mL?

ÁREA DE ESTUDIO

Clínico, diagnóstico.

JUSTIFICACIÓN

La determinación de α FP es un estudio, que con frecuencia se emplea para detección temprana de CHC, en pacientes con cirrosis y por lo tanto, producir mejores medidas terapéuticas. Se han descrito varios estudios que han demostrado baja sensibilidad y especificidad según cortes transversales en su determinación, por lo que se identificará la utilidad de mediciones seriadas de la misma con intención de mejorar su sensibilidad y especificidad.

OBJETIVO PRINCIPAL

- 1) Determinar la sensibilidad y especificidad a la elevación progresiva de α FP como método diagnóstico de CHC en pacientes con CH.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Comparar la sensibilidad y especificidad entre la elevación progresiva de α FP y la elevación transversal ≥ 400 ng/mL para detección de CHC en pacientes con CH.
- 2) Identificar las características clínicas y patológicas de pacientes con ausencia de elevación de α FP.

HIPÓTESIS

La elevación progresiva de α FP tiene mayor sensibilidad y especificidad que la elevación transversal de α FP \geq 400 ng/mL para la detección de CHC en pacientes con CH.

Ubicación

Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

DISEÑO

Pacientes: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cirrosis que cuenten con determinaciones seriadas de α FP y seguimiento de al menos 1 año en la consulta, así como, pacientes con hepatocarcinoma diagnosticado por: a) biopsia b) lesión focal ≥ 2 cm con hipervascularización arterial en 2 estudios de imagen c) lesión focal ≥ 2 cm y con progresión (BCLC 2001) y que tuvieran al menos, una determinación de α FP.

La definición de cirrosis hepática fue establecida por biopsia o datos de hepatopatía e hipertensión porta definida como: várices esofágicas, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía, hipoalbuminemia, ictericia o hiperbilirrubinemia.

Método: Estudio retrospectivo analítico de pacientes con cirrosis hepática (CH) y/o hepatocarcinoma (CHC) que contaran con determinaciones seriadas de α FP. Se revisaron expedientes del archivo clínico obtenidos a partir de las siguientes palabras clave: Cirrosis hepática y cáncer hepatocelular. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con expediente incompleto, que no reunieran criterios de CH o CHC, diagnóstico incorrecto, ausencia de α FP reportada. Se realizó una base de datos obteniendo la información clínica y patológica.

DEFINICIÓN DE VARIABLES (Tabla 1)

Tabla 1. Definición de las distintas variables empleadas.

VARIABLE	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	ESCALA	
Hepatocarcinoma (CHC)	Tumor maligno primario dependiente de tejido hepático	Criterios: Biopsia, nódulo hepático mayor a 2 cm y/o progresión de lesión tumoral por imagen	Nominal Dicotómica	Si No
Alfa-fetoproteína (α FP)	Glicoproteína producida por el hígado	Medición por Wizard 1470 automatic gamma counter (Wallac company)	Cuantitativa Continua	ng/mL
Elevación progresiva de α FP	Cambio con respecto al tiempo en la determinación de α FP en el mismo paciente con CHC o CH	α FP2- α FP1/ meses	Cuantitativa continua	ng/mL/mes
Valor transversal de α FP	Determinación sérica de α FP en paciente con CH o CHC	Determinación igual o mayor a 400ng/mL	Nominal	Si No
Child-Pugh	Clasificación pronóstica para pacientes con hipertensión porta	Puntos obtenidos a partir de la medición de albúmina, tiempo de protrombina, bilirrubinas totales en suero. Presencia de ascitis o encefalopatía.	Cualitativa Ordinal	A = menor a 7 B = de 7-9 C = mayor a 9
Edad	Años de vida cronológica	Edad del paciente en años	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Género del paciente	Género del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: femenino 2: masculino
Etiología	Factor predisponente para el desarrollo de enfermedad hepática	Infección por VHC: Determinado por serología y/o carga viral Infección por VHB: Determinado por serología. Autoinmunidad: Determinado por serología (anticuerpos específicos). Criptogénica: Todos los estudios previos negativos. No determinada: No encontrada en el expediente.	Cualitativa Nominal	Alcoholismo Infección por VHB Infección por VHC Enfermedad Autoinmune Criptogénica No determinada
Tamaño de tumor	Medidas de la lesión compatible con CHC	Diámetro máximo determinado por imagen.	Cuantitativa Continua	Centímetros.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizó la sensibilidad y especificidad en diferentes cortes de elevación progresiva de α FP por SPSS versión 10.0. Se determinó el área bajo la curva de ROC del corte con mejor sensibilidad y especificidad y se comparó con el área bajo la curva de ROC para el corte transversal de α FP de 400 ng/mL a través del Software EPIDAT versión 3. La comparación de características clínicas y patológicas entre pacientes con y sin elevación de α FP mayor a 400 ng/mL y entre elevación progresiva y sin elevación progresiva se realizó con la prueba t de student y U de Mann-Whitney para variables continuas con y sin distribución normal respectivamente; para comparaciones entre mas de tres variables se utilizó ANOVA y corrección con Turkey. Las variables cualitativas fueron comparadas con "X" cuadrada y prueba exacta de Fisher. Se consideró como significativo una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se revisaron 212 expedientes de pacientes con diagnóstico de CHC y 202 de pacientes con CH; de los cuales se incluyeron 193 y 74 pacientes, respectivamente al estudio. Los principales motivos de exclusión fueron: expedientes incompletos, ausencia de α FP, otro diagnóstico fuera del pretendido, duda diagnóstica.

Las características generales de los pacientes con CHC y CH se describen en la Tabla 2. Encontramos una superior proporción de hombres y una edad promedio mayor para pacientes con CHC. No se encontraron diferencias en la clasificación de Child-Pugh entre ambos grupos. La α FP fue significativamente mayor en los pacientes con CHC comparado con pacientes con CH (8.2 ± 2.2 ng/mL vs 271 ± 46 ng/mL, respectivamente, p 0.001)

De los 193 pacientes con CHC se calculó la velocidad de progresión a la α FP en 63 y de los 74 pacientes con CH en 59, ya que el resto de la población no contaba con determinaciones seriadas de α FP. La mediana de determinaciones seriadas fue de 3. La elevación progresiva de α FP en los pacientes con CH y CHC fue de 0.34 ± 0.161 y de 62.3 ± 13.5 ng/mL/mes, respectivamente, p 0.001.

Entre los pacientes con CHC, no se encontraron diferencias en la elevación de α FP en relación con Child-Pugh, edad, sexo, etiología, grado de diferenciación y tamaño tumoral (Tabla 3).

En la Figura 1 se muestra el área bajo la curva ROC para los niveles de α FP y progresión de α FP. El área es significativamente mayor para la segunda, $p < 0.05$.

La sensibilidad y especificidad para la medición transversal de la α FP varió según su nivel de corte como se demuestra en la Tabla 4 y Figura 2. Para la elevación ≥ 400 ng/mL de α FP (elevación diagnóstica) la especificidad es de 100% pero la sensibilidad es de 20% .

La sensibilidad y especificidad para la determinación progresiva de la α FP se demuestra en la tabla 5 (Figura 3). Con un corte de progresión ≥ 5 ng/mL/mes se encontró una sensibilidad de 76.2% y especificidad de 99%.

En la figura 4 se muestran las curvas ROC de ambos métodos diagnósticos y se observó que con niveles de α FP ≥ 400 ng/ml (nivel predeterminado como diagnóstico) se obtiene un área bajo la curva de 0.587 y con progresión de elevación de α FP ≥ 5 ng/mL/mes, se tiene un área bajo la curva de 0.82, $p < 0.001$ (Tabla 6).

DISCUSIÓN

Varios estudios han evaluado los niveles séricos de α FP como refuerzo en la detección oportuna para CHC en pacientes con CH (Trevisani *et al* 2001). Debido a que el pronóstico de los pacientes con CHC es pobre, la terapéutica actual depende de un diagnóstico temprano de las lesiones, esto, con el fin de mejorar la sobrevida. Existe la tendencia actual en la literatura de dejar en desuso la determinación de α FP para detección oportuna de CHC, ya que varios estudios no han logrado establecer su utilidad, desde el punto de vista costo-beneficio.

Los datos presentados en este estudio demuestran que la detección temprana de CHC es aún viable, teniendo una prueba diagnóstica (progresión de la α FP) con sensibilidad y especificidad para un corte ≥ 5 ng/mL/mes de 76.2% y 99% respectivamente.

Estudios han encontrado diferencias en los niveles de α FP según el tamaño tumoral, clasificación de Child-Pugh y edad en pacientes con CHC (Nomura *et al* 1989, Tangkijvanich *et al* 2000, Trevisani *et al* 1995); esto no fue corroborado por nuestro estudio, al igual que otros autores (Lee *et al* 1991, Kew 1974).

Las causas de hepatopatía en pacientes con CHC fueron similares a los reportados en otros estudios (Colombo *et al* 1991, Zaman *et al* 1985) pero

diferentes en su frecuencia; existió diferencia estadística en las causas de hepatopatía entre los pacientes con CHC y CH (p 0.001). La proporción de pacientes con género masculino fue mayor que el femenino en pacientes con CHC, al igual que lo reportado en otros estudios (Tangkijvanich *et al* 2000).

La sensibilidad y especificidad de la α FP para detección de CHC fue similar al reportado por otros estudios (Trevisani *et al* 2001, Peng *et al* 1999, Cedrone *et al* 2000, Tong *et al* 2001, Nguyen *et al* 2002, Oka *et al* 1994, Lee *et al* 1991, Gebo *et al* 2002, Gupta *et al* 2003, Pateron *et al* 1994) Tabla 7. Comparando nuestro estudio con uno de 340 pacientes, se encontró sensibilidad de 17.1% y especificidad de 99.4% (Trevisani *et al* 2001); de manera similar nosotros encontramos una sensibilidad de 20% y especificidad del 100%.

La detección de CHC en pacientes con cirrosis deberá llevarse a cabo, con la finalidad de proporcionar mayor número de opciones terapéuticas a los pacientes y, por lo tanto, mejorar su pronóstico, es por ende, imperativo realizarlo en pacientes que cuenten con buena reserva hepática y sean candidatos a recibir tratamiento, por ejemplo, Child A. (Di Bisceglie *et al* 1997, Yuen *et al* 2000, Yamamoto *et al* 2004)

Puede existir elevación transitoria de α FP en pacientes con cirrosis (Di Bisceglie *et al* 1989), por ejemplo, debido a exacerbaciones de hepatitis (infecciosa); por lo que se deberá estudiar en un estudio prospectivo el número de determinaciones

seriadas de α FP ideal que se requieren para conseguir los resultados aquí ilustrados; en ese estudio la mediana y el promedio de determinaciones así como las velocidades de progresión calculadas fueron de 3, 5 y 4 respectivamente.

La presencia de una elevación progresiva de α FP \geq 5ng/mL/mes tiene una sensibilidad de 76.2% y especificidad de 98.3% y es, por lo tanto, una mejor prueba para detección de CHC en pacientes con CH comparada con la determinación de α FP < 400 ng/mL, donde la sensibilidad es baja (20%) p 0.001.

La velocidad de progresión cumple con los criterios establecidos, para ser una buena prueba diagnóstica de CHC en pacientes con CH, al descubrirse sensible, específica, con baja morbilidad y costo. Representando una prueba que pudiera impactar en la sobrevida, al detectar de manera temprana, el CHC y ampliar las opciones terapéuticas (Collier *et al* 1998). También la progresión de α FP pudiera realizar el diagnóstico de CHC junto con una imagen sugestiva y de esta manera, reducir el número de biopsias en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico.

Existen pocos estudios que hayan evaluado la determinación seriada de α FP para el diagnóstico de CHC (Di Bisceglie *et al* 1989, Oka *et al* 1993) y ninguno, que compare ésta, con la medición transversal de α FP en su nivel con mejor especificidad (determinación estándar para diagnóstico), es decir \geq 400 ng/mL (Heyward *et al* 1985). Es necesario realizar estudios prospectivos para confirmar nuestros hallazgos.

CONCLUSIONES

La elevación progresiva de α FP en pacientes con cirrosis hepática es útil para la detección de hepatocarcinoma. Asimismo, tiene mejor sensibilidad y especificidad que su elevación transversal ≥ 400 ng/mL.

REFERENCIAS

- Aguayo A, Patt YZ. Liver cancer. *Clin Liver Dis*. 2001;5:479-507.
- Bailey MA, Brunt EM. Hepatocellular carcinoma: predisposing conditions and precursor lesions. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2003, 17: 625-46.
- BCLC Group. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference. *J of Hepatology*. 2001;35:421-430.
- Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2002; 122:1609-1619.
- Bloomer JR, Waldmann TA, McIntire KR, Klatskin G. α -fetoprotein in nonneoplastic hepatic disorders. *JAMA* 1975;233:38-41.
- Bolondi L. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259.
- Cedrone A, Covino M, Caturelli E et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1654-8.
- Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27:273-278.
- Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Eng J Med*. 1991;325:675-80.
- Colombo M. Screening for Cancer in Viral Hepatitis. *Clin Liver Dis* 2001;5:109-122.
- Cottone M, Turri M, Caltagirone M, et al. Screening for hepatocarcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alphafetoprotein. *J of Hepatology*. 1994;21:1029-34.
- Curley S. Identification and screening of 416 patients with chronic hepatitis at high risk to develop hepatocellular cancer. *Ann Surgery*. 1995, 222(3):375-383.
- Di Bisceglie A, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 1989;64:2117-20.
- Di Bisceglie A. Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 1997, 26 (Supl 1):34S-38S.

El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: An Epidemiologic View. *J Clin gastroenterol.* 2002;35(Suppl. 2):S72-78.

Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, et al. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Undergoing Liver Transplantation. *Am J of Gastroenterol.* 2000;95:1535-38.

Gebo KA, Chandler G, Jenckes MW, et al. Screening test for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology* 2002;36:S84-92.

Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test Characteristics of α -Fetoprotein for Detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2003;139:46-50.

Hasan F, Jeffers LJ, De Medina M, Reddy KR, et al. Hepatitis-C associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990;12:589-91.

Heyward WL, Lanier AP, McMahon BJ, et al. Early detection of primary hepatocellular carcinoma. *JAMA.* 1985;254:3052-3054,

Johnson P.J. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clinics in Liver Dis.* 2001;5:145-159.

Kew M. Alpha-fetoprotein in primary liver cancer and other diseases. *Gut* 1974;15:814-21.

Khakoo SI, Grellier LFL. Etiology, screening, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Medical Clin of N Am.* 1996, 89(5): 1121-45.

Kuwahara T, Sakai T, et al. Serial changes in serum alpha-fetoprotein prior to detection of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *Hepato-gastroenterol.* 1993, 40: 347-51.

Lee H-S, Chung YH, Kim CY. Specificities of serum α -fetoprotein in HbsAg+ and HbsAg- patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991;14:68-72.

Marrero JA. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2003;19:243-249.

NIH Conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med.* 1988;108:390-401.

Nissen NN, Martin P. Hepatocellular carcinoma: the high risk patient. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(Suppl. 2):S79-85

Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW et al. Racial differences in effectiveness of α -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology*. 2002;36:410-7.

Nguyen MH, Keeffe EB. Screening for hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol*. 2002;35(Suppl. 2):S86-91.

Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical Features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 1989;64:1700-1707.

Ogunbiyi JO. Hepatocellular carcinoma in the developing world. *Semin Oncol*. 2001, 28(2):179.

Oka H, Kurioka N, Kim K, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1990;12:680-87.

Oka H, Tamori A, Kuroki T, et al. Prospective study of α -fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61-66.

Okuda K. Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatology*. 2000, 32(suppl. 1): 225-37.

Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al. Cancer incidence in five continents. Vol 6. Lyon: IARC Scientific publications, 1992.

Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J of Hepatology*. 1994;20:65-71.

Peng YC, Chan CS, Chen GH. The effectiveness of serum alpha-fetoprotein level in anti-HCV positive patients for screening hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:3208-11.

Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum Tumor Markers. *Am Fam Phys*. 2003;68:1075-82.

Regan LS. Screening for hepatocellular carcinoma in high-risk individuals. A clinical review. *Arch Intern Med*. 1989;149:1741-1744.

Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in Western patients with Child-Pugh Class A cirrhosis. *Am J Med*. 1996;101:422-434.

Sato Y, Nakata K, Kato Y, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Eng J Med*. 1993;328:1802-06.

Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1999;353:1253-57.

Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in North American urban population. *Hepatology*. 1995;22:432.

Sherman M. Alpha-fetoprotein: an obituary. *J of Hepatol*. 2001;34:603-605.

Taketa K. α -Fetoprotein: Reevaluation in hepatology. *Hepatology*. 1990;12(6):1420-32.

Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol, Sueangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2000;31(4):302-8.

Tong MJ, Blatt LM, Kao VV. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:553-9.

Trevisani F, D'Intino PE, Caraceni P, et al. Etiologic factors and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1995;75:2220-32.

Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM. Serum α -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status. *J of Hepatology*. 2001;34: 570-575.

Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: Effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J of Gastroenterol*. 2002;97:734-44.

Yamamoto Y, Takasaki K, Otsubo T et al Favorable surgical outcomes in patients with early hepatocellular carcinoma. *Ann of Surgery*. 2004;239:395-399.

Yamashita K, Taketa K, Nishi S, et al: Sugar chains of human cord serum & alpha-fetoprotein: Characteristics of N-linked sugar chains of glycoproteins produced in human liver and hepatocellular carcinomas. *Cancer Res*. 1993, 53:2970.

Yuen M-F, Cheng C-Cm, Lau J. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology*. 2000;31:330-5.

Zaman SN, Johnson RD, Johnson PJ, et al. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Prospective study of 613 patients. *Lancet*. 1985:1357-59.

TABLA 2. Características Generales de los Pacientes

	CH	CHC	P
SEXO			
Femenino	60%	46%	0.049
Masculino	40%	64%	
Total			
Edad	51.7 + 1.7	59.9 + 0.96	0.001
Child			
A	40%	47%	0.48
B	42%	37.3%	
C	18%	15%	
Etiología			
Alcoholismo	11.2%	26%	0.001
VHB	0%	7.2%	
VHC	45%	30%	
Criptogénica/autoimmune	32%	5.7%	
Indeterminada o ausente	11%	30.4%	
aFP	8.2+2.2	271+46	0.001
aFP > 400	0%	19.6%	0.001
Elevación progresiva	0.34+.161	62.3+13.5	0.001
Incremento de 5 o mas ng/mL/mes	1/59 (1.7%)	48/63 (76.2%)	0.001

Tabla 3. Factores asociados con elevación de α FP en pacientes con CHC.

	Niveles de α FP ng/mL	<i>P</i>
Child-Pugh		
A	171 \pm 34	0.74
B	229 \pm 73	
C	211 \pm 80	
Edad media		
<60 años	267 \pm 64	0.78
>60 años	132 \pm 19	
Sexo		
Femenino	164 \pm 43	0.49
Masculino	238 \pm 53	
Causa		
VHB	368 \pm 136	0.16
VHC	137 \pm 23	
Criptogénica/autoinmune	52 \pm 23	
Alcohólica	275 \pm 99	
Indeterminada o ausente	258 \pm 90	
Diferenciación		
Bien	167 \pm 29	0.16
Moderadamente	271 \pm 87	
Mal	140 \pm 110	
Tamaño de tumor		
< 5 cm	267 \pm 64	0.66
> 5 cm	132 \pm 19	

TABLA 4. Sensibilidad y Especificidad de valores transversales de α FP para diagnóstico de CHC

aFP (ng/mL)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
0.3	99.5	0
2.5	92.2	29.7
5.1	83.9	57
7.5	77.7	72
10.2	71	88
15.5	64.2	96
20.3	60.6	96
25.6	58.5	96
51.35	51.8	99
72.5	48.7	99
98.65	47.2	99
111	45.6	99
130	43	99
160	38.9	100
190	36.3	100
215	34.7	100
280	24.4	100
330	21.8	100
395	20.2	100
415	18.7	100

TABLA 5. Sensibilidad y Especificidad de velocidad de progresión de α FP para diagnóstico de CHC.

Velocidad de progresión ng/mL/mes	Sensibilidad (%)	Especificidad
-3.43	100	0
0.1065	95.2	56
0.2335	92.1	70
0.66	87.3	82
0.94	84.1	85
1.6	81	89
2.15	81	94
2.64	81	95
3.01	79.4	95
3.29	79.4	97
4.04	77.8	97
4.75	77.8	99
5.07	76.2	99
5.47	74.6	99
5.84	71.4	100
8.87	66.7	100
10.8	65.1	100
16.83	52.4	100
20.4	46	100
28.94	38.1	100

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 6. Comparación entre la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva según la medición de α FP

AFP	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva	P
Determinación estándar (400 ng/mL)	17.5%	100%	0.587	0.001
Elevación progresiva (5 ng/mL/Mes)	76.2%	98.3%	0.82	

Tabla 7. Comparación de la sensibilidad y especificidad de niveles de aFP para el diagnóstico de CHC.

	AFP 10-16 ng/mL		AFP 20 ng/mL		AFP 100 ng/mL		AFP 200 ng/mL		AFP 300 ng/mL		AFP 400 ng/mL	
	S (%)	E (%)	S (%)	E (%)	S (%)	E (%)	S (%)	E (%)	S (%)	E (%)	S (%)	E (%)
Trevisani <i>et al</i> 2001	62.4	89.4	60	90.6	31.2	98.8	22	99	22.4	99.4	17.1	99.4
Peng <i>et al</i> 1999			65	87			45	100				
Cedrone <i>et al</i> 2000			55	88			20	99				
Tong <i>et al</i> 2001			41	94								
Nguyen <i>et al</i> 2002	78.4	61.1	63	80	41.4	97.3	32	100				
Oka <i>et al</i> 1994			39	76	13	97						
Lee <i>et al</i> 1991*							E = 79.8-100				E = 91.5-100	
Gebo <i>et al</i> 2002*			60								0-64	100
Gupta <i>et al</i> 2003*			41-65	80-94								
Pateron <i>et al</i> 1994	50	86			21	93						
Cacho 2004	63.2	95.9	60.6	95.9	47.2	99	35	100	22.8	100	17.5	100

S= sensibilidad, E= especificidad.

* Revisión de literatura

Curva ROC para elevación progresiva de AFP y niveles de AFP ($p < 0.005$)

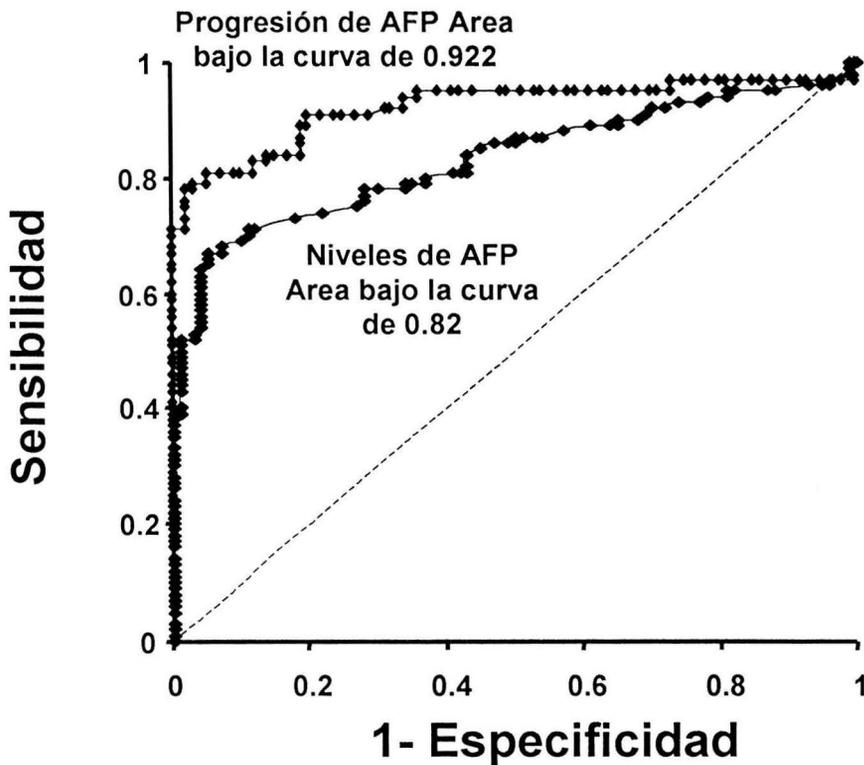


Figura 1

Sensibilidad para detección de HCC por niveles de AFP

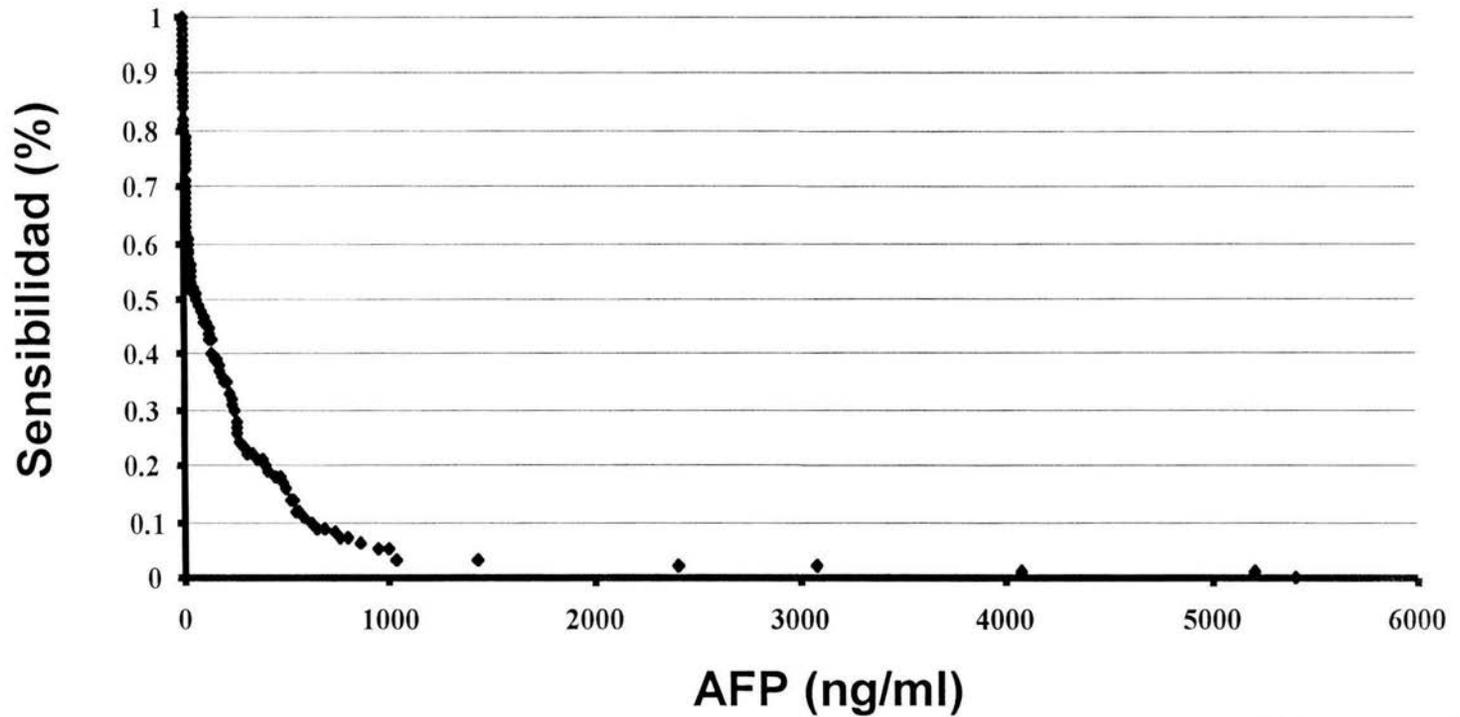
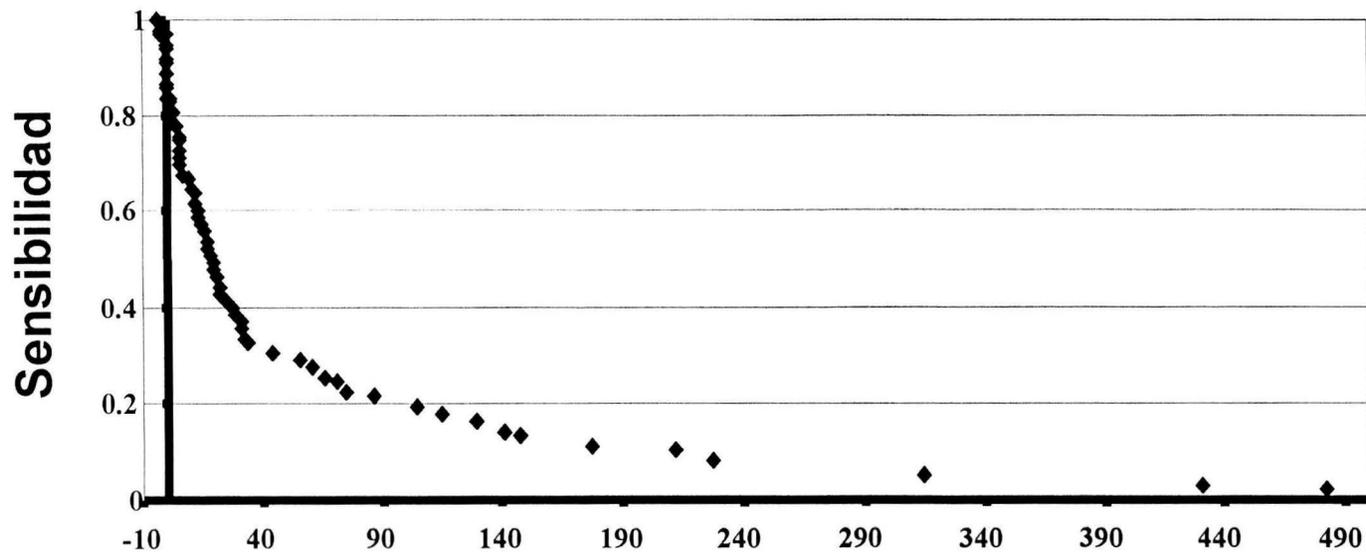


Figura 2

Sensibilidad para detección de HCC por elevación progresiva de AFP



Elevación progresiva de AFP

Figura 3

Curva ROC para niveles de AFP ≥ 400 (ng/ml) y progresión de AFP ≥ 5 (ng/ml/mes) $p < 0.001$

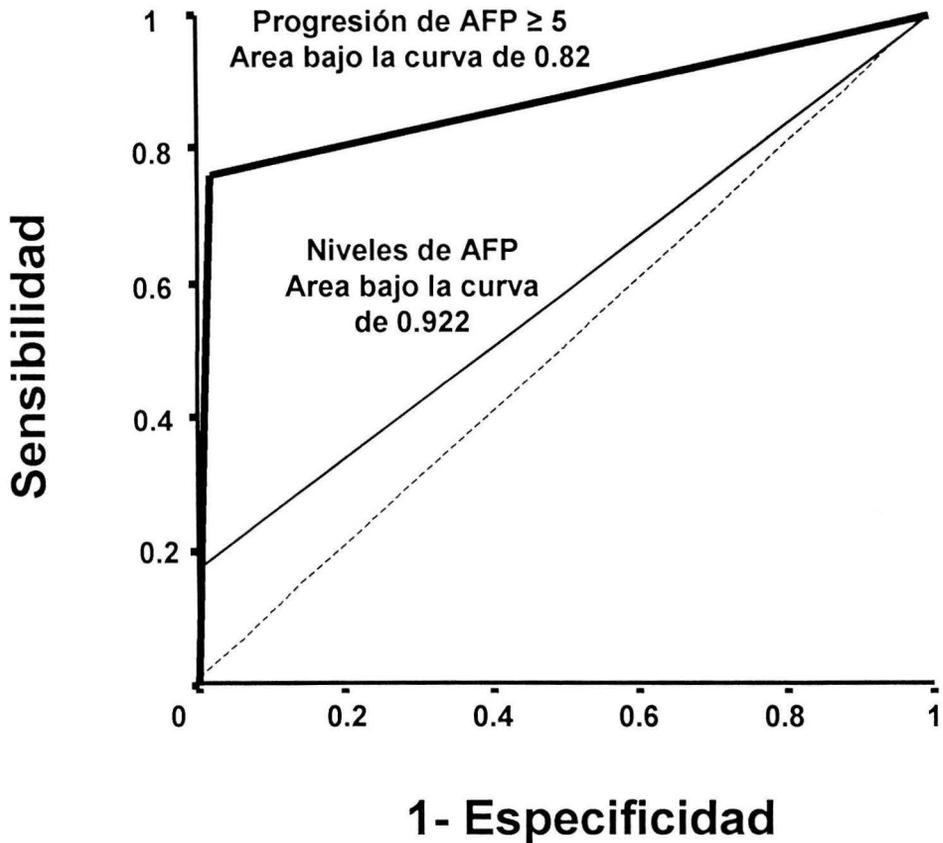


Figura 4