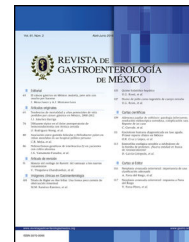




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



COMUNICACIÓN BREVE

Correlación de los niveles de alfafetoproteína sérica preoperatoria y sobrevida en el tratamiento quirúrgico del hepatocarcinoma en una unidad médica de alta especialidad en Veracruz, México



G. Martínez-Mier^{a,*}, S. Esquivel-Torres^b, A. Nava-Lacorte^b, F.A. Lajud-Barquín^c,
S. Zilli-Hernández^c y L.M. Vázquez-Ramírez^c

^a Departamento de Trasplantes de Órganos, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 189 Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México

^b Departamento de Cirugía Oncológica, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 189 Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México

^c Departamento de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 189 Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México

Recibido el 15 de agosto de 2016; aceptado el 28 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 8 de septiembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Hepatocarcinoma;
Resección hepática;
Alfafetoproteína;
Sobrevida

Resumen

Introducción: Los niveles séricos de alfafetoproteína (AFP) preoperatoria pueden tener valor predictivo para la sobrevida del hepatocarcinoma (HCC).

Objetivo: Analizar la correlación entre los niveles séricos de AFP preoperatoria y la sobrevida posterior al tratamiento quirúrgico del HCC.

Métodos: Diecinueve pacientes fueron seguidos prospectivamente (julio del 2005-enero del 2016). Se realizó una curva ROC para determinar la sensibilidad y la especificidad de la AFP con relación con la sobrevida (Kaplan-Meier).

Resultados: Se evaluó a 19 pacientes, 57.9% hombres, edad media 68.1 ± 8.5 años con sobrevida a 1, 3 y 5 años del 89.4, el 55.9 y el 55.9%. El punto de corte de AFP fue 15.1 ng/ml (sensibilidad 100%, especificidad 99.23%). Los niveles preoperatorios de AFP menores de 15.1, 200, 400 y 463 ng/ml correlacionaron con mejor sobrevida a 1 y 5 años que niveles mayores de AFP ($p < 0.05$).

Conclusiones: Los niveles séricos preoperatorios elevados de AFP tienen valor predictivo en relación con la sobrevida de HCC.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Corporativo San Gabriel, Calle Alacio Pérez 918-314, Colonia Ignacio Zaragoza, C.P. 91910, Veracruz, Ver., México. Teléfono: (229) 9327782, fax: +(229) 9232990.

Correos electrónicos: gmtzmier@gmail.com, gmtzmier@hotmail.com (G. Martínez-Mier).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.03.009>

0375-0906/© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Liver resection;
Alpha-fetoprotein;
Survival

Correlation between preoperative serum alpha-fetoprotein levels and survival with respect to the surgical treatment of hepatocellular carcinoma at a tertiary care hospital in Veracruz, Mexico

Abstract

Introduction: Preoperative serum alpha-fetoprotein levels can have predictive value for hepatocellular carcinoma survival.

Aim: Our aim was to analyze the correlation between preoperative serum alpha-fetoprotein levels and survival, following the surgical treatment of hepatocellular carcinoma.

Methods: Nineteen patients were prospectively followed (07/2005-01/2016). An ROC curve was created to determine the sensitivity and specificity of alpha-fetoprotein in relation to survival (Kaplan-Meier).

Results: Of the 19 patients evaluated, 57.9% were men. The mean patient age was 68.1 ± 8.5 years and survival at 1, 3, and 5 years was 89.4, 55.9, and 55.9%. The alpha-fetoprotein cutoff point was 15.1 ng/ml (sensitivity 100%, specificity 99.23%). Preoperative alpha-fetoprotein levels below 15.1, 200, 400, and 463 ng/ml correlated with better 1 and 5-year survival rates than levels above 15.1, 200, 400, and 463 ng/ml ($P < .05$).

Conclusions: Elevated preoperative serum alpha-fetoprotein levels have predictive value for hepatocellular carcinoma survival.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

El hepatocarcinoma (HCC) representa el 4% de los cánceres diagnosticados a nivel mundial, siendo el quinto más común en todo el mundo¹. En México, su incidencia se ha incrementado en las últimas décadas².

La alfafetoproteína (AFP) sérica es el marcador más importante para el diagnóstico de HCC. De acuerdo con los expertos, niveles de AFP > 200 ng/ml son diagnósticos de HCC, aunque algunos consideran niveles de AFP > 400 ng/ml³.

Los niveles elevados de AFP han sido vinculados con lesiones grandes, bilobares y trombosis de la vena porta^{4,5}. Se afirma que los niveles de AFP pueden tener valor predictivo para sobrevida y recurrencia del HCC⁴⁻⁶. Sin embargo, no existe consenso sobre el valor de AFP preoperatoria para predecir la sobrevida y la recurrencia posterior a la resección hepática en HCC.

La sobrevida a 5 años del HCC posterior a una resección es del 50-80%⁴. En México, no existe suficiente información sobre los valores preoperatorios de AFP y sobrevida del HCC posterior a una resección hepática^{2,7-10}. Nuestro objetivo fue analizar la correlación que existe entre los niveles séricos de AFP preoperatoria y la sobrevida a 5 años posterior a la resección hepática del HCC.

Material y métodos

Una cohorte de pacientes con HCC en nuestro hospital sometidos a resección como tratamiento quirúrgico fueron seguidos de forma prospectiva entre julio del 2005 y enero del 2016, previa autorización del comité local de ética e investigación. Se excluyó a pacientes sometidos a otros tratamientos quirúrgicos (ablación local,

quimioembolización, trasplante, quimioterapia y no tratamiento). Se registraron la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la cirrosis, la hepatitis viral, la clasificación Child-Pugh¹⁰ y el modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD)¹⁰. Se determinaron el número de lesiones, el tamaño del tumor, la localización y el nivel de AFP preoperatorio. Los pacientes fueron clasificados según Okuda y BCLC¹⁰.

Se registraron la estancia en cuidados intensivos, la estancia intrahospitalaria, la falla hepática postoperatoria y la mortalidad perioperatoria. Los pacientes fueron seguidos en la consulta externa. La recurrencia tumoral se definió por la aparición de nuevas lesiones radiológicas. La sobrevida se calculó a partir de la evaluación hasta la muerte o la pérdida del seguimiento.

Análisis estadístico

Se utilizaron media, desviación estándar y rango para describir variables continuas; frecuencia y porcentajes para variables categóricas. Se realizó una curva receiver operating characteristics (ROC) para determinar el área bajo la curva, punto de corte, sensibilidad y especificidad de los niveles de AFP preoperatorios para la sobrevida de los todos los pacientes, calculada mediante Kaplan-Meier, además de valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del punto de corte de la curva ROC de todos los pacientes. Se comparó la sobrevida de los pacientes con diferentes valores de AFP preoperatoria (media, punto de corte por curva ROC, 200 ng/ml y 400 ng/ml) (log-rank, Mantel-Cox). Se realizó regresión de Cox con los diferentes niveles de AFP para determinar riesgo de sobrevida en estos pacientes. Una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

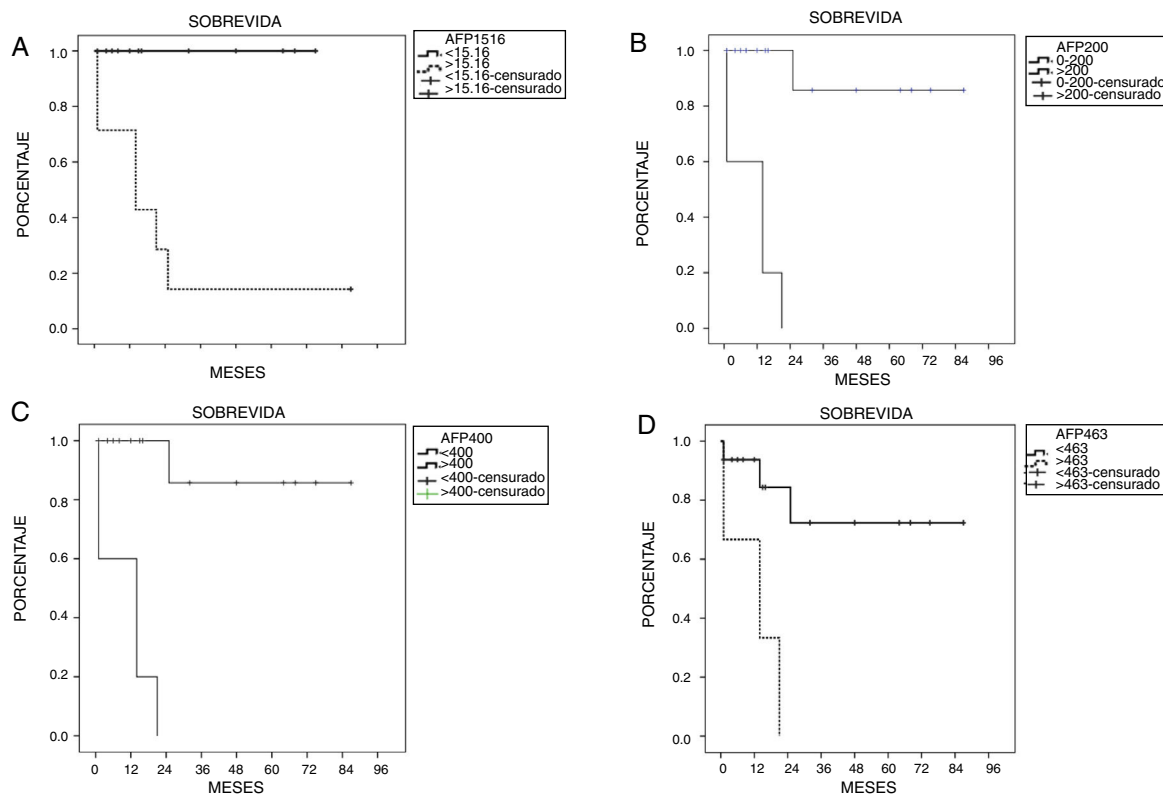


Figura 1 A) Sobrevida en relación con la AFP preoperatoria de 15.1 ng/ml $p = 0.001$. B) Sobrevida en relación con la AFP preoperatoria de 200 ng/ml $p = 0.0001$. C) Sobrevida en relación con la AFP preoperatoria de 400 ng/ml $p = 0.0001$. D) Sobrevida en relación con la AFP preoperatoria de 463 ng/ml $p = 0.004$.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se diagnosticó a 52 pacientes con HCC, de los cuales 12 pacientes no recibieron tratamiento alguno, 14 pacientes fueron sometidos a ablación por radiofrecuencia, 2 pacientes fueron sometidos a quimioembolización transarterial, 5 pacientes recibieron quimioterapia (sorafenib) y se evaluaron para fines de este estudio 19 pacientes sometidos a resección, siendo hombres el 57.9% ($n = 11$). La edad media \pm desviación estándar fue 68.1 ± 8.5 años (44-81 rango) con índice de masa corporal de 26.4 ± 3.6 kg/m² (18.5-33.3 rango). El 26.3% ($n = 5$) eran cirróticos (Child-Pugh A, etiología: 2 esteatohepatitis no alcohólica, 1 esteatohepatitis alcohólica y un paciente con hepatitis c y esteatohepatitis alcohólica). Cinco pacientes (26.3%) tuvieron hepatitis viral C (4 sin cirrosis). La etiología del daño hepático sin cirrosis de los demás pacientes fue determinada en 8 pacientes (4 esteatohepatitis no alcohólica y 4 esteatohepatitis alcohólica). La AFP promedio fue $463.3 \pm 1,057$ ng/ml (1.7-4,002.4 rango).

El tamaño promedio de las lesiones fue 6.6 ± 2.4 cm (2-10 rango). Dieciocho pacientes (94.7%) tuvieron tumor único. Las lesiones del lado derecho fueron 63.7% ($n = 12$). Los pacientes se clasificaron como estadio Okuda I en el 52.6% ($n = 10$). El puntaje MELD promedio fue 7.6 ± 2.3 (1-11 rango). Todos los pacientes se clasificaron estadio BCLC A.

Once pacientes (57.9%) requirieron cuidados intensivos (1.6 ± 1.9 días, 0-7 rango). La estancia intrahospitalaria fue 8.8 ± 4.9 días (5-21 rango). Tres pacientes (15.7%) tuvie-

ron falla hepática postoperatoria transitoria. Un paciente falleció por falla hepática postoperatoria y otro por evento cerebro vascular. Cuatro pacientes presentaron recurrencia (media 6.8 ± 14.5 meses, 11-50 rango), 2 de ellos fallecieron por recurrencia. Un paciente falleció por evento cardiovascular (25 meses). La sobrevida global estimada fue 55.1 ± 10 meses (35.3-74.8 rango) y la sobrevida global actuarial a uno (13 pacientes), 3 (6 pacientes) y 5 años (6 pacientes) fue del 89.4, el 55.9 y el 55.9%, respectivamente.

La curva ROC estableció un área bajo la curva de 0.987 (0.947-1.0 IC del 95%) ($p = 0.001$) con una sensibilidad y una especificidad de 100 y el 99.2% para un punto de corte de 15.1 ng/ml, con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 85.7%. Los pacientes con niveles preoperatorios de AFP < 15.1 ng/ml ($n = 12$) tuvieron una mejor sobrevida a uno, 3 y 5 años (100%) (media y mediana de sobrevida: 29 y 15.5 meses, respectivamente) que aquellos con niveles de AFP > 15.1 ng/ml ($n = 7$) (el 71.4, el 14.2 y el 14.2%; media y mediana de sobrevida: 23.2 y 14 meses, respectivamente ($p = 0.001$, log-rank) (fig. 1 A). Los pacientes con niveles preoperatorios de AFP < 200 ng/ml ($n = 14$) (media y mediana de sobrevida: 32.9 y 205 meses, respectivamente) tuvieron una mejor sobrevida a uno, 3 y 5 años (el 100 y el 85.7% en 3 y 5 años, respectivamente) que aquellos con niveles de AFP > 200 ng/ml ($n = 5$) (media y mediana de sobrevida: 10.2 y 14 meses, respectivamente) (el 60 y el 0%, respectivamente) ($p = 0.0001$, log-rank) (fig. 1 B). De igual forma, los pacientes con niveles preoperatorios de AFP < 400 ml ($n=14$) (media y mediana de sobrevida: 32.9 y 205

meses, respectivamente) y < 463 ng/ml ($n = 16$) (media y mediana de supervida: 29.7 y 15.5 meses, respectivamente) tuvieron una mejor supervida a 1, 3 y 5 años ($p = 0.0001$ y $p = 0.004$, respectivamente, mediante log-rank) (fig. 1 C y D) comparados con los pacientes con niveles preoperatorios de AFP > 400 ng/ml (media y mediana de supervida: 10.2 y 14 meses, respectivamente) y > 463 ng/ml (media y mediana de supervida: 12 y 14 meses, respectivamente). La regresión de Cox por introducción no obtuvo diferencias significativas entre los diferentes niveles de AFP (AFP > 15.16 ng/ml $p = 0.933$, AFP > 200 ng/ml $p = 0.938$, AFP > 400 ng/ml $p = 0.938$, y AFP > 463 ng/ml $p = 0.584$)

Discusión

Nuestros resultados confirman la relación de los niveles séricos preoperatorios de AFP con la supervida en los pacientes sometidos a resección hepática por HCC, siendo que los niveles < 15.1 ng/ml de AFP y otros previamente establecidos tuvieron una supervida significativamente superior a 5 años.

Diferentes estudios indican la relación de los niveles elevados de AFP sérica preoperatoria como predictor de recurrencia, supervida y pronóstico del HCC⁴⁻⁶. Tangkijvanich et al.⁵ concluyeron que la AFP era útil en el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes divididos en AFP < 20 ng/ml (normal), marcadamente elevada (20-399 ng/ml) y muy elevada (> 400 ng/ml), siendo la supervida superior en los 2 primeros. Igualmente, Wen-Jun et al.⁶ observaron que aquellos con niveles séricos de AFP < 20 ng/ml tuvieron una menor recurrencia a 2 años y 18 a 24 meses de mayor supervida que los otros. Li et al.⁴ corroboraron que la resección hepática para HCC tenía mejor pronóstico si los niveles de AFP eran bajos. Nuestros resultados ofrecen un punto de corte inferior a los 20 ng/ml, con una sensibilidad y una especificidad superior al 90% y diferencias estadísticamente significativas de supervida. Esta observación también se repite cuando los valores son > 200 y 400 ng/ml, sin un valor de AFP que tuviera mayor significación estadística, lo que apunta que la simple elevación de AFP por arriba de valores normales indica un peor pronóstico en estos pacientes.

El valor preoperatorio de AFP en el pronóstico de los pacientes con HCC no ha sido estudiado en nuestro país. Mondragón Sánchez et al.⁸ en 1997 indicaron que los niveles de AFP tenían baja sensibilidad en el diagnóstico de HCC. Ladrón-de-Guevara et al.⁷ describieron niveles medios de AFP de 516 ng/ml en pacientes con HCC, sin ahondar influencia en el pronóstico. Meza-Junco et al.¹⁰ encontraron que el 25.2% de los pacientes tenían una AFP > 40 ng/ml en el diagnóstico. Nuestro grupo⁹ describió previamente que los pacientes sometidos a resección hepática tenían niveles inferiores de AFP que los demás, lo que llevó al desarrollo de este estudio.

Conclusión

Los pacientes con niveles preoperatorios de AFP > 15 ng/ml que se someten a resección hepática por HCC tienen una menor supervida a 5 años que aquellos con niveles < 15

ng/ml. Estos hallazgos deberán ser corroborados en otras series con características poblacionales diferentes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo/estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. El-Seraq HB, Davila JA, Petersen NJ, et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: An update. *Ann Intern Med.* 2003;139:817-23.
2. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Vázquez-Elizondo G, et al. Mortality trends for liver cancer in Mexico from 2000 to 2006. *Ann Hepatol.* 2008;7:226-9.
3. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee American Association for the Study of liver diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.
4. Li P, Wang SS, Liu H, et al. Elevated serum alpha fetoprotein levels promote pathological progression of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4563-71.
5. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangoon P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: Analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol.* 2000;31:302-8.
6. Wen-Jun M, Hai-yong W, Li-Song T. Correlation analysis of preoperative serum alpha-fetoprotein (AFP) level and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) after hepatectomy. *World J Surg Oncol.* 2013;11:212.
7. Ladrón-de-Guevara L, Rojas-Macuil P, Sánchez-Chávez X, et al. Hepatocellular carcinoma: Epidemiological profile from a cohort of federal employees in México. *Ann Hepatol.* 2009;8:212-9.
8. Mondragón-Sánchez R, Ochoa-Carrillo FJ, Ruiz-Molina JM, et al. Carcinoma a hepatocelular. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997;62:34-40.
9. Martínez-Mier G, Esquivel-Torres S, Medina-Granados JP, et al. Presentación, clasificación y evolución de los pacientes con carcinoma hepatocelular en un centro de Veracruz, México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2014;79:171-9.
10. Meza-Junco J, Montaña-Loza A, Candelaria M. Modalidades de tratamiento para pacientes con carcinoma hepatocelular: una serie retrospectiva de una sola institución en México. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:11-7.