

# Simposio Hepatocarcinoma

11 de Julio de 2020 de 16:00 a 19:30

**Alfa-Fetoproteína:  
“Del descrédito al estrellato”**

**Federico G. Villamil**





# 57 Años de Historia

Gary Abelev  
(HCC ratón) 1963

Yuri Tatarinov  
(HCC humano) 1963



## Marcador Tumoral de HCC

**Glicoproteína oncofetal de 591 AA con 3 isoformas en base a la reactividad con la lectina (AFP-1, AFP-2 y AFP-3)**

**El gen de la AFP es uno de los 4 miembros de la familia de la albúmina (cromosoma 4, ancestro en común)**

**Sintetizada en el hígado fetal y saco vitelino → Luego del nacimiento se bloquea la transcripción del gen AFP**

**Indispensable para la vida del embrión. Multitransportador (Bil, ácidos grasos, estrógenos, metales, drogas, etc)**

**Vida media de 4 días**

*Nikulina D y col (2015), Sauzay C y col (2016), Terentiev AA y col (2013)*

# La AFP como Marcador Tumoral de HCC

## Limitaciones

- ① **Baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HCC**

# La AFP como Marcador Tumoral de HCC

Meta-Análisis de 59 estudios con AFP y US en 11731 HCC y 21972 controles

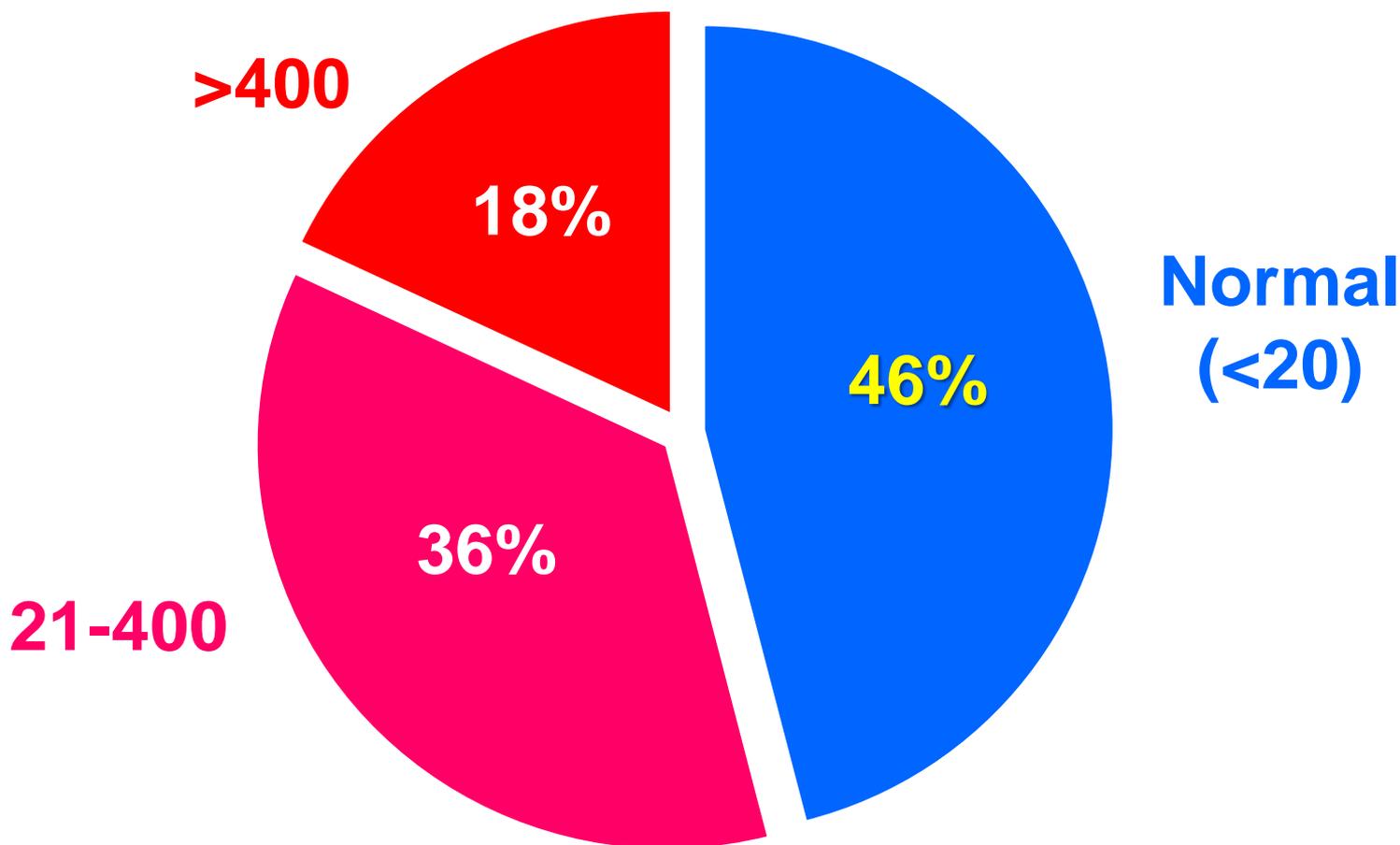
Valor de AFP	Estudios	Sensibilidad	Especificidad
20-100	46	0.61 (0.60-0.62)	0.86 (0.86-0.87)
>200	4	0.49 (0.47-0.50)	0.98 (0.97-0.99)
>400	4	0.32 (0.31-0.34)	0.99 (0.98-0.99)

Relación inversa entre Sensibilidad y Especificidad

# La AFP como Marcador Tumoral de HCC

Estudio Multicéntrico Italiano sobre 1158 HCC

## Alfa-Fetoproteína



# La AFP como Marcador Tumoral de HCC

## Estudio Multicéntrico Italiano sobre 1158 HCC

Tamaño del HCC	N	Valor de AFP	
		21-400	>400
<2 cm	223	38.5%	7.5%
2-3 cm	279	39.5%	9.5%
3-5 cm	320	40%	18%
>5 cm	185	26%	30%

**La AFP no es un marcador sensible para el diagnóstico del HCC temprano (curable)**

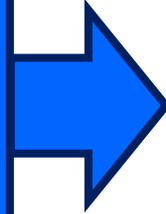
# La AFP como Marcador Tumoral de HCC

## Limitaciones

- ① Baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HCC (relación inversa)
- ② **Valores elevados de AFP en muchas condiciones en ausencia de HCC**

# AFP y Hepatitis B

Hepatitis crónica  
432 HBV  
105 no HBV



AFP cada 3-6 meses

Grupo	Segui- miento	Valor de AFP	
		>20	>400
HBsAg (+)	27 m	197 (46%)	84 (19%)
HBsAg (-)	29 m	18 (17%)	2 (1.9%)

Incremento transitorio y asociado a picos de ALT  
Correlación con necrosis en puentes  
Valor máximo (sin HCC): 2520 ng/mL

# AFP y Hepatitis C

## Estudio HALT-C

1145 pacientes HCV (+) con fibrosis avanzada o cirrosis (38%) → PEG  $\alpha$ 2A-RIBA

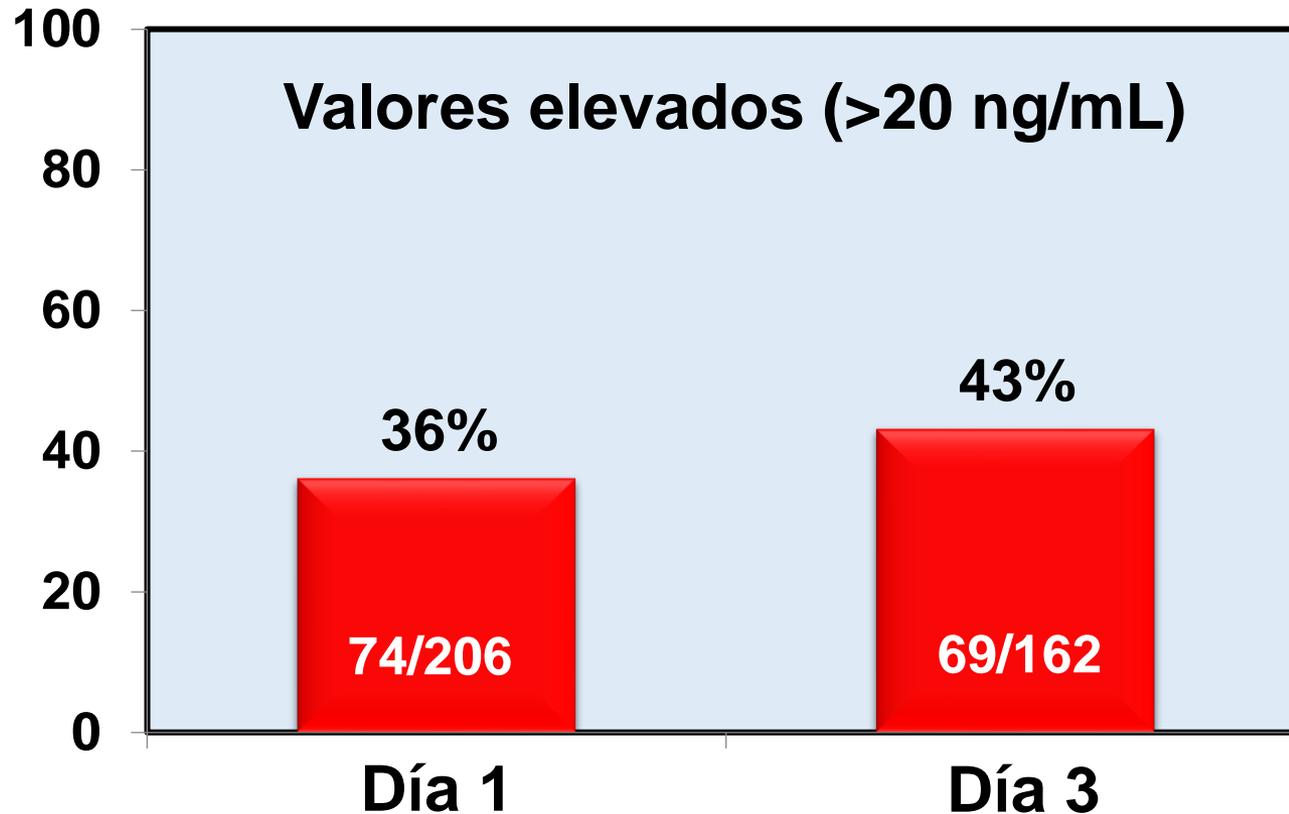


Incremento de AFP en 191 (17%)  
(fibrosis 11%, cirrosis 27%)

Predictor	OR
AST	1.27
AST/ALT	2.47
Ferritina	4.35

# AFP en Insuficiencia Hepática Aguda

206 pacientes del ALFSG (EEUU)



# La AFP como Marcador Tumoral de HCC

## Limitaciones

- ① Baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HCC (relación inversa)
- ② Valores elevados de AFP en muchas condiciones en ausencia de HCC
- ③ Incremento de AFP en tumores de testículo y cánceres gastrointestinales

# La AFP para Screening de HCC

La prevalencia de HCC en la población general es baja ( $\leq 5\%$ )

Utilizando un valor de corte de 20 ng/mL, el valor predictivo positivo de la AFP es bajo (25%)

**La AFP sola no es recomendable como prueba de screening para HCC**

## The demise of a brilliant star

*“No hay que hacer más esfuerzos para intentar resucitar una herramienta que recibió un merecido obituario hace ya varios años”*

# Screening de HCC

*“Nada es perfecto”*



- **Procedimiento muy operador-dependiente**
- **Alrededor del 20% de los estudios son de baja calidad**
- **Resultados subóptimos en obesos y en pacientes con cirrosis avanzada**



# La AFP para Screening de HCC

Meta-Análisis sobre 32 estudios  
(13367 pacientes, 1877 HCC)

## Sensibilidad de la Ecografía

HCC	Sensibilidad
Cualquier estadio	84% (76%-92%)
Estadio temprano	47% (33%-61%)

## Sensibilidad de la Ecografía + AFP

Método	Sensibilidad
Ecografía	78% (67%-86%)
Ecografía + AFP	97% (91%-99%)**

# Un Cambio de Postura



**Screening con US + AFP**  
**(desde siempre)**



**Screening con US + AFP**

**La AFP aumenta la sensibilidad del US aunque la magnitud de este incremento es desconocida**



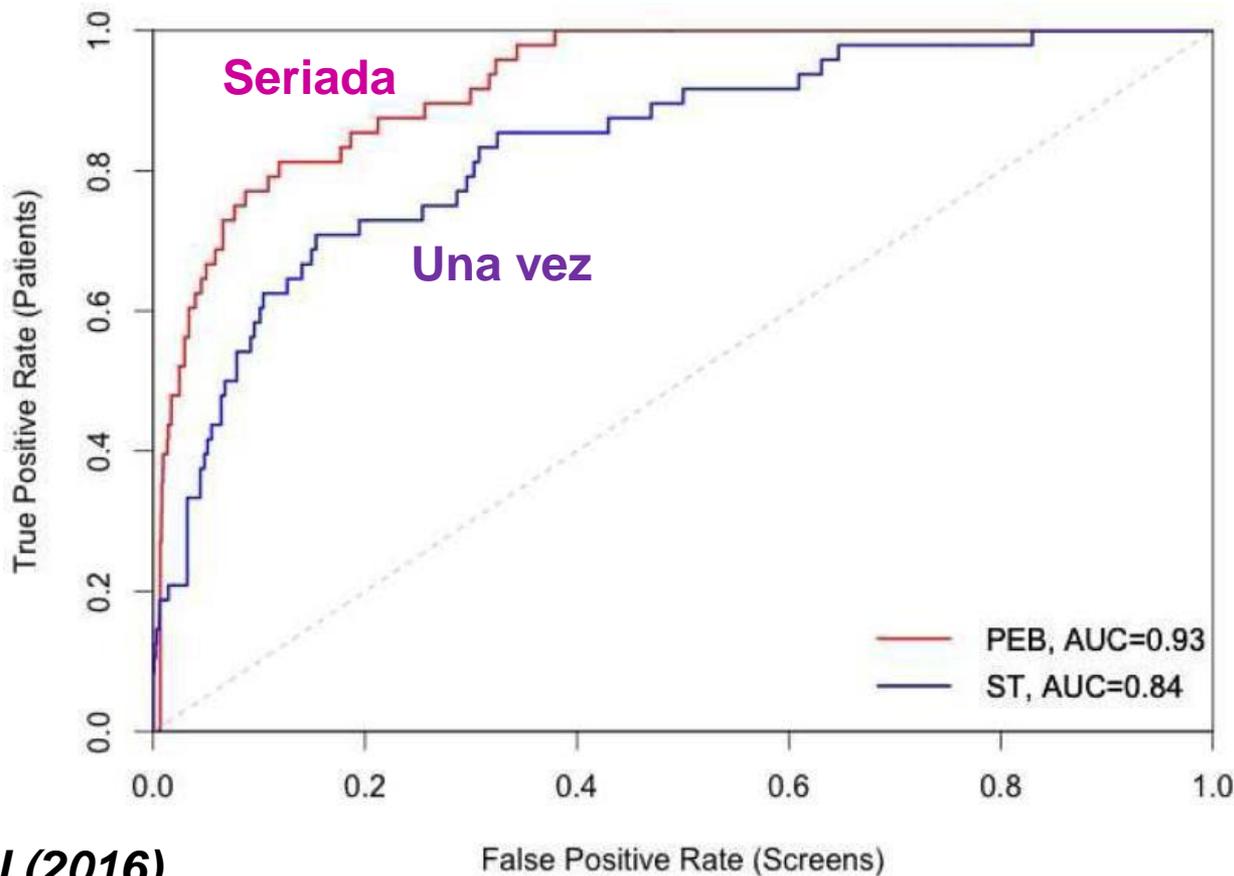
**Screening con US**

**Evidencia insuficiente para proponer screening con AFP**

# Análisis Longitudinal de la AFP

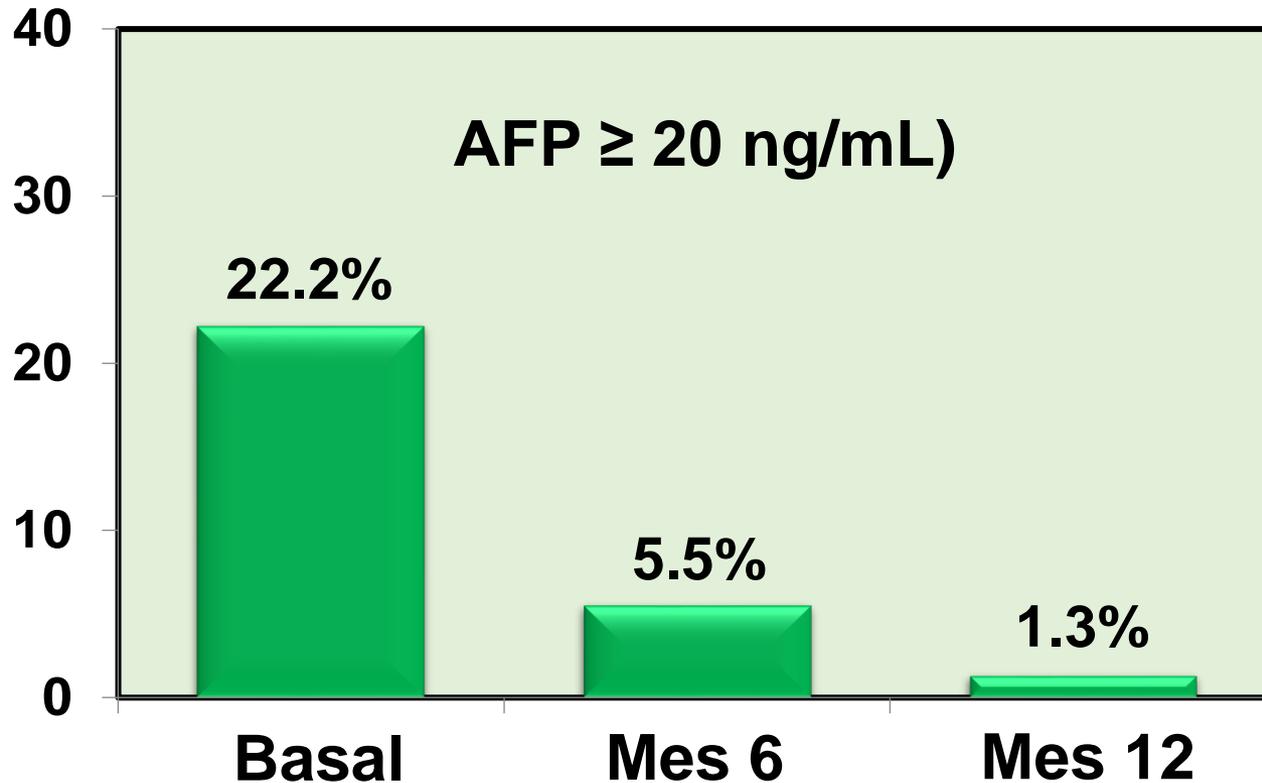
Estudio HALT-C: 1050 pacientes seguidos cada 3-6 meses con AFP y cada 6-12 meses con US

PEB: algoritmo bayesiano que incluye la media de la AFP en la población control y los valores previos del paciente



# Cambios en la AFP con Tratamiento Antiviral

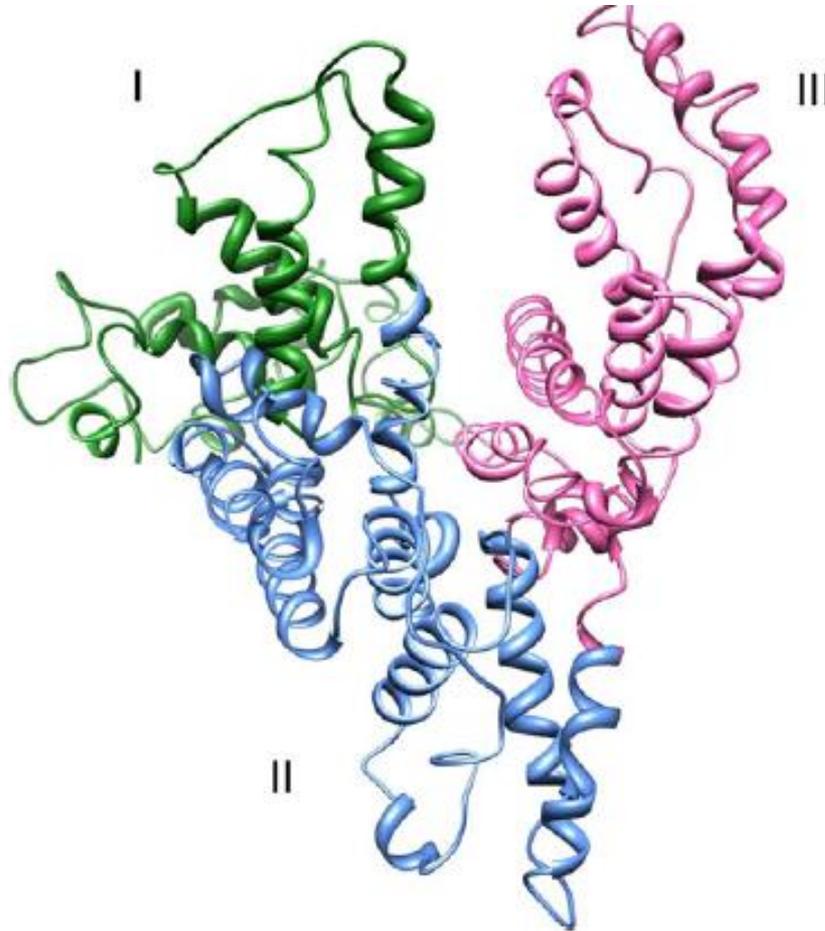
207 pacientes con HBV sin HCC tratados con antivirales orales



↑ AFP después del año de tratamiento: 100% HCC

# Un Cambio en la Percepción de la AFP

De un simple marcador para HCC (diagnóstico y estadio)  
a un marcador específico de biología tumoral



# La AFP es una Molécula Compleja

- Forma parte de una red de proteínas carcinogénicas
- Actividad inmunosupresora (NK, macrófagos, LT)
- Regula la proliferación y crecimiento celular
- Actúa sobre la vía del VEGF (tumores angiogénicos)
- Aumenta la expresión del TNF
- Se une a receptores de la superficie y puede penetrar en células normales y neoplásicas
- Regula la apoptosis por diferentes mecanismos
- Correlaciona con subclases moleculares

# ¿Qué sugiere el incremento de AFP?

**HCC pobremente diferenciados**

**Agresividad tumoral**

**Invasión microvascular**

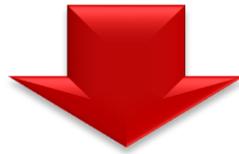
**Metástasis extrahepáticas**

**Subtipos de HCC con alteraciones genómicas**

**HCC angiogénicos**

**Los HCC “secretorios” de AFP constituyen un subtipo tumoral con propiedades biológicas particulares**

# ¿Cuál es la mayor utilidad de la AFP?

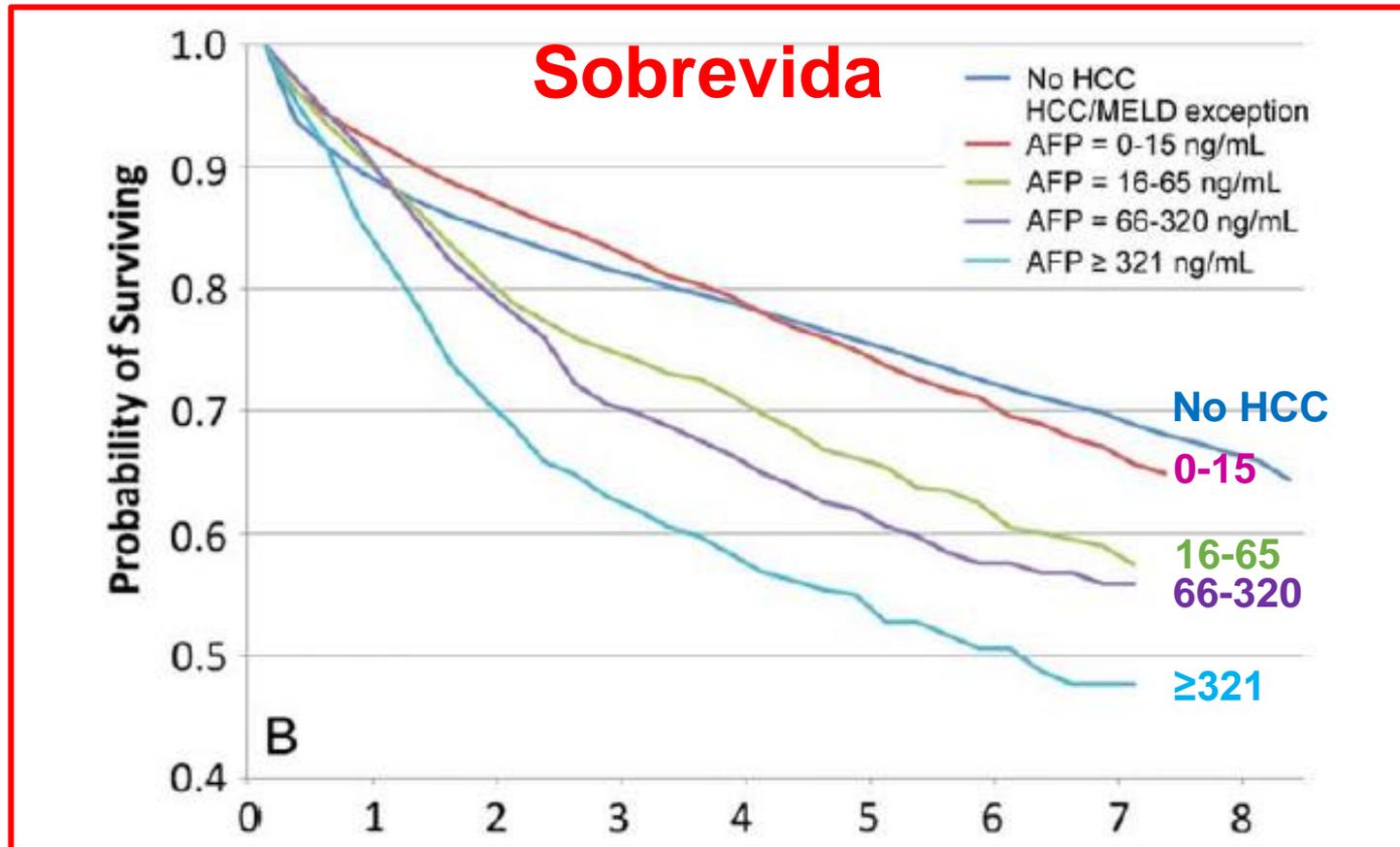


**El monitoreo de la respuesta al tratamiento de los HCC secretores**

- ✿ Trasplante hepático**
- ✿ Resección**
- ✿ Tratamiento percutáneo**
- ✿ Quimioembolización**
- ✿ Tratamiento farmacológico**

# AFP y Sobrevida Post-Trasplante

45267 pacientes (UNOS, 2002-2011)



Fuera de Milán con AFP 0-15 ng/mL: **HR 0.97**

Dentro de Milán con AFP ≥66 ng/mL: **HR 1.93**

# El Modelo de AFP

Basado en predictores independientes de recurrencia de HCC por regresión logística

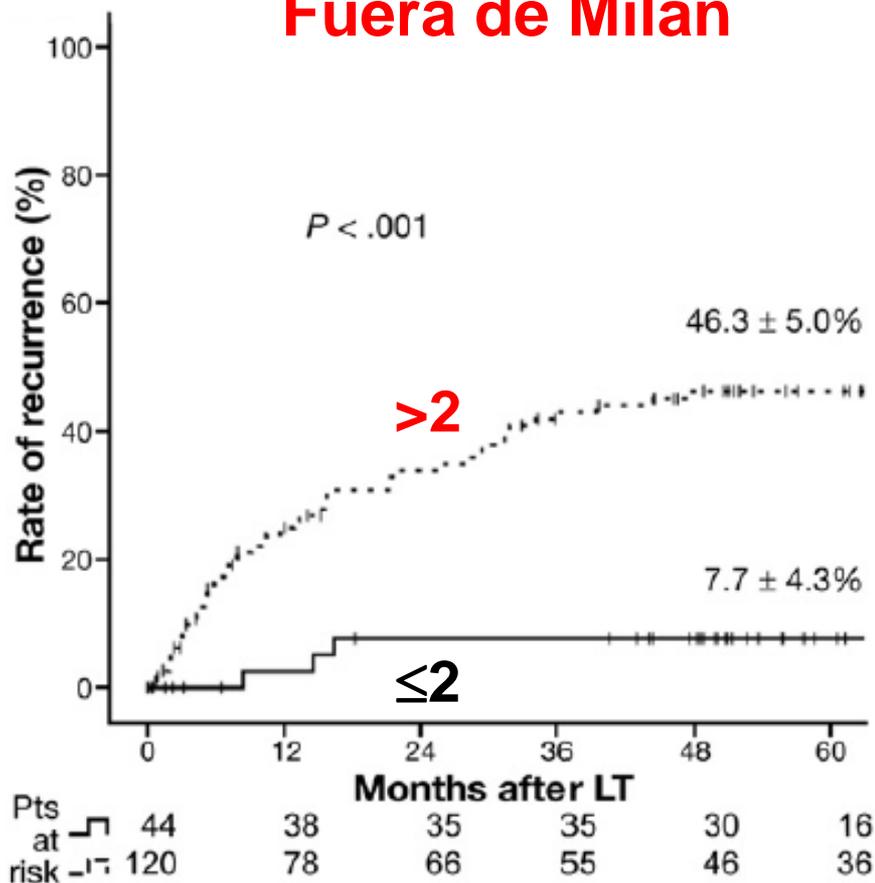
Variable		Puntos
Diámetro mayor	$\leq 3$ cm	0
	3-6 cm	1
	$>6$ cm	4
Número nódulos	1-3	0
	$\geq 4$	2
AFP	$\leq 100$	0
	100-1000	2
	$>1000$	3

**Bajo riesgo:  $\leq 2$  y Alto riesgo:  $>2$**

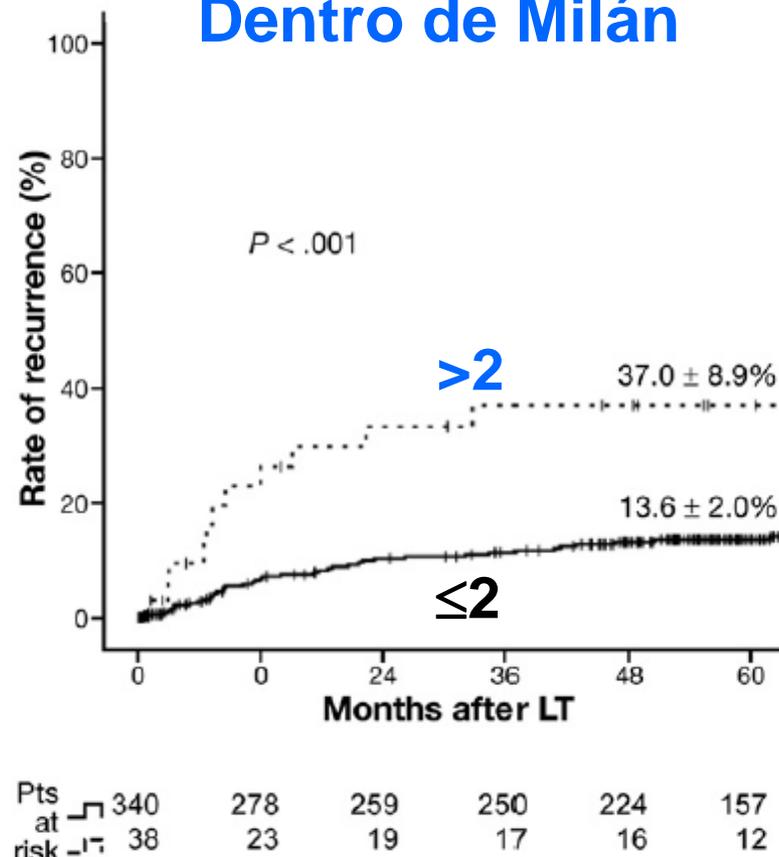
# El Modelo de AFP

## Recurrencia de HCC Post-Trasplante

### Fuera de Milán



### Dentro de Milán



# Seis Décadas de AFP



**Unica opción**



**Opción cuestionada**



**Sepultura**



**Renacimiento**

# **La AFP como Marcador Tumoral de HCC**

## **El Mayor Problema**

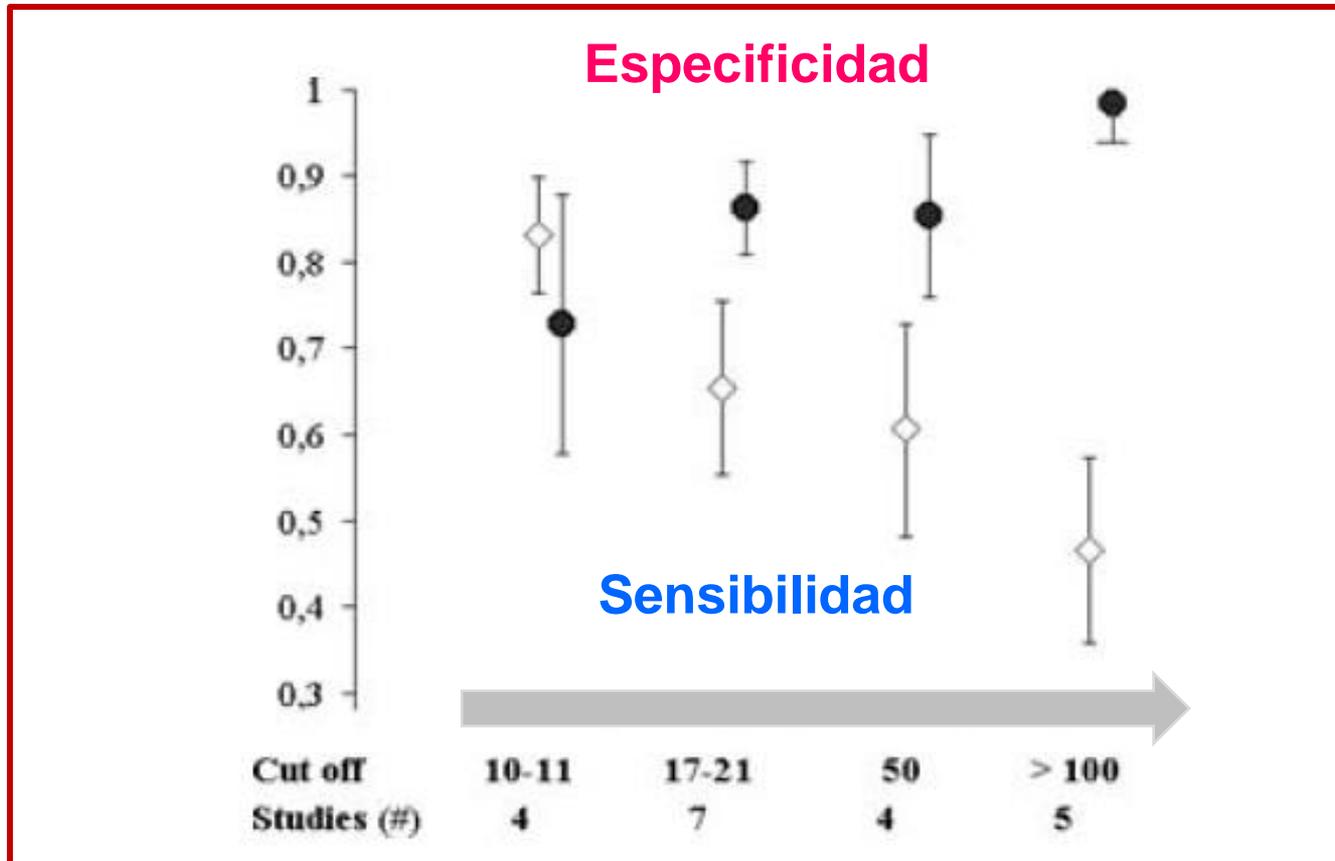
**El HCC es una enfermedad compleja con múltiples mecanismos patogénicos y una gran variedad de factores de riesgo**



**Difícil de caracterizar con un solo marcador**

# La AFP como Marcador Tumoral de HCC

## Revisión sistemática de 30 estudios



**Relación inversa entre sensibilidad y especificidad**

# Cambios en la AFP con Tratamiento Antiviral

