



## AYUDA EN LA DECISIÓN CLÍNICA

### ¿Es útil la alfafetoproteína y otros marcadores en el diagnóstico y pronóstico del carcinoma hepatocelular?



### Are alpha-fetoprotein and other markers useful in the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma?

Alejandro Forner<sup>a,b,\*</sup>, Alexandre Liccioni<sup>a</sup> y María E. Reig<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Oncología Hepática, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

Recibido el 6 de agosto de 2013; aceptado el 11 de septiembre de 2013  
Disponble en Internet el 11 de diciembre de 2013

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las neoplasias más incidentes y letales en todo el mundo y constituye la principal causa de muerte en pacientes afectados de cirrosis hepática. Existen diferentes opciones terapéuticas con capacidad curativa, pero solo son aplicables cuando se diagnostica la enfermedad en un estadio inicial. Esta es la principal justificación para realizar cribado de CHC en pacientes afectados de cirrosis<sup>1</sup>. Durante muchos años, el cribado de CHC se realizaba mediante la determinación de la alfafetoproteína (AFP). Lamentablemente, la AFP ha demostrado una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CHC, lo que ha determinado que las principales guías científicas desaconsejen su uso como herramienta de cribado y diagnóstico<sup>2,3</sup>. Al mismo tiempo, la AFP ha demostrado en innumerables estudios una gran capacidad pronóstica, asociándose los niveles elevados de AFP a un riesgo elevado de recidiva/progresión tumoral y peor supervivencia en los diferentes estadios de la enfermedad<sup>4-8</sup>. Finalmente, en los últimos años se han identificado otros marcadores séricos que podrían superar algunas de las limitaciones descritas con la AFP. Por tanto, en el momento actual existe una gran controversia sobre la utilidad de la AFP y otros biomarcadores séricos en el manejo del CHC, tanto en el diagnóstico como en la evaluación pronóstica. Cualquier discusión sobre

la utilidad de los marcadores tumorales séricos debe enmarcarse en los diferentes escenarios clínicos en los que son usados: evaluación de riesgo de desarrollo de la neoplasia, herramienta para cribado y/o diagnóstico del CHC, evaluación pronóstica o evaluación de la respuesta terapéutica. En este artículo discutiremos los 3 últimos escenarios.

### Utilidad de los marcadores tumorales en el cribado y diagnóstico precoz del carcinoma hepatocelular

La AFP ha sido, durante muchos años, una herramienta fundamental para el cribado y el diagnóstico del CHC. Asimismo, la determinación de AFP o de otros marcadores biológicos es independiente del operador y, por tanto, muy reproducible, superando por tanto la principal limitación de las técnicas diagnósticas por imagen. Sin embargo, el rendimiento de la AFP para el cribado y el diagnóstico del CHC es muy bajo. Los niveles de AFP están asociados al estadio evolutivo de la enfermedad, por lo que una gran proporción de pacientes con CHC en estadio inicial presentan unos niveles de AFP normales. Además, no es infrecuente que la AFP pueda elevarse en pacientes con hepatitis víricas en ausencia de CHC. Estas limitaciones han sido claramente demostradas en múltiples estudios que han evaluado el rendimiento diagnóstico de la AFP<sup>9-11</sup>. Sirva como ejemplo el estudio publicado por Trevisani et al. en 2001<sup>9</sup>. Los autores

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [aforner@clinic.ub.es](mailto:aforner@clinic.ub.es) (A. Forner).

evaluaron el rendimiento de la AFP en un estudio de casos y controles incluyendo 170 pacientes afectados de CHC y 170 pacientes con enfermedad hepática crónica sin CHC. El valor de la AFP con mayor valor discriminativo fue 16 ng/ml, pero con este punto de corte se obtenía una sensibilidad del 62,4% y una especificidad del 89,4%. Con este rendimiento diagnóstico, si la AFP se usaba en una población con una prevalencia estimada de CHC de 5% (que coincide con el riesgo anual de CHC en un paciente afectado de cirrosis hepática en el que realizamos cribado), el valor predictivo positivo es de solo el 25%. Por lo tanto, el uso de AFP como herramienta de cribado en pacientes con hepatopatía crónica no identificaría una proporción relevante de pacientes con CHC y señalaría el diagnóstico de malignidad en una gran proporción de pacientes sin CHC, indicando de forma incorrecta pruebas adicionales asociadas a un elevado coste económico y social<sup>12</sup>. Más recientemente, un estudio de casos y controles multicéntrico incluyendo 836 pacientes (419 pacientes con CHC y 417 cirróticos controles) reportó que el punto de corte de AFP con mayor capacidad discriminativa era 10,9 ng/ml, pero este se asociaba a una sensibilidad del 66% y una especificidad de tan solo el 82%, confirmando las limitaciones de la AFP para el cribado/diagnóstico precoz del CHC<sup>10</sup>.

La AFP no es el único marcador tumoral evaluado en el CHC. Otro marcador tumoral ampliamente evaluado es el *des-gamma-carboxiprothrombin* (DCP), también conocido como *protein-induced vitamin K absense* (PIVKA-II) ya que es una proteína que se eleva ante la ausencia de vitamina K. Estudios preliminares mostraron resultados esperanzadores con este marcador<sup>13</sup>. Lamentablemente, estudios más recientes que incluían un mayor número de pacientes y evaluaban específicamente pacientes afectados de CHC en estadio inicial, han demostrado que el rendimiento diagnóstico de DCP, usado de forma aislada o en combinación con AFP, no es superior al de la AFP<sup>10,11</sup>.

Otro marcador ampliamente evaluado para el diagnóstico del CHC es la ratio de AFP glucosilada (fracción L3 de la AFP). Sin embargo, este marcador está limitado por su excesivamente baja sensibilidad<sup>10</sup>. Por último, existen otros marcadores recientemente descritos con resultados prometedores como  $\alpha$ -fucosidasa, osteopontina, glipican 3, Golgi protein-73<sup>GP73</sup> o Dickkopf-1 (DKK1)<sup>14-16</sup>. El DKK1 actúa como inhibidor de la vía de señalización de Wnt/ $\beta$ -catenina y ha sido recientemente evaluado en un estudio multicéntrico publicado por Shen et al., demostrando en una cohorte de evaluación de 831 pacientes y en otra cohorte de validación de 453 pacientes una sensibilidad y especificidad aproximada de 70 y 90%, respectivamente, manteniéndose este rendimiento diagnóstico teniendo en cuenta únicamente pacientes con CHC inicial o en aquellos con niveles de AFP negativos<sup>16</sup>.

### Utilidad de los marcadores tumorales en la evaluación pronóstica en pacientes con carcinoma hepatocelular

La AFP ha demostrado desde hace más de 2 décadas su capacidad pronóstica. Sirva como ejemplo los sistemas de estadificación CLIP o el GETCH, que incorporan la AFP como una de las variables con capacidad pronóstica<sup>4</sup>. Asimismo, la AFP ha demostrado capacidad pronóstica en todos los estadios de la enfermedad y en todas las opciones terapéuticas

usadas en el CHC. El uso de AFP como factor pronóstico ha sido extensamente evaluado en pacientes candidatos a trasplante hepático<sup>5-8</sup>. En este sentido, niveles de AFP elevados se asocian con un mayor riesgo de progresión durante el tiempo de espera, recurrencia tumoral postrasplante y menor supervivencia. Lamentablemente, aunque no existen dudas del valor pronóstico de la AFP, no existe consenso sobre la utilidad de este marcador en el proceso de decisión clínica<sup>5-8</sup>. Por ejemplo, en muchas comunidades autónomas la presencia de unos niveles elevados de AFP es reconocida como un parámetro de riesgo de progresión en lista independientemente del número y tamaño de las lesiones, constituyendo un criterio para asignar al paciente prioridad para poder acceder lo antes posible a un trasplante. Sin embargo, otros autores consideran que aquellos pacientes con niveles elevados de AFP tienen un riesgo excesivo de recurrencia tumoral tras el trasplante hepático y, por tanto, debe constituir un criterio para desaconsejar la indicación de trasplante hepático<sup>8</sup>. En otros escenarios terapéuticos como aquellos pacientes en estadio inicial tratados con resección quirúrgica o ablación, en pacientes con CHC en estadio intermedio tratados con TACE o en aquellos pacientes con CHC avanzado, la AFP también ha demostrado valor pronóstico.

Otros marcadores tumorales descritos en el apartado anterior también han demostrado capacidad pronóstica. De nuevo, el más evaluado ha sido DCP. Valores elevados de DCP predicen mayor incidencia de recurrencia y peor supervivencia en pacientes afectados de CHC inicial tratados con resección quirúrgica, ablación y trasplante hepático y en pacientes con CHC en estadio intermedio tratados con TACE<sup>17</sup>.

Finalmente, un área en la que existe un gran interés en la evaluación de marcadores tumorales es el CHC avanzado. Esto permitiría evaluar el pronóstico de los pacientes con mayor eficacia, lo que tendría un gran interés desde el punto de vista clínico y científico. De esta forma, podríamos estimar de forma más precisa la expectativa de supervivencia de nuestros pacientes y lo que sería más interesante, podríamos predecir la respuesta a un determinado agente terapéutico, lo que nos ayudaría a realizar una indicación terapéutica más apropiada. Además, la identificación de marcadores con capacidad pronóstica ayudaría a estratificar a los pacientes de forma adecuada en los diferentes estudios clínicos evaluando nuevos fármacos en primera y segunda línea. En el momento actual no existen marcadores tumorales validados que sean capaces de predecir la respuesta terapéutica a ningún agente actualmente en investigación. El análisis de biomarcadores de la cohorte de pacientes con CHC avanzado incluidos en el estudio SHARP muestra una tendencia de mejor supervivencia en aquellos pacientes tratados con sorafenib que presentaban valores basales elevados de s-c-KIT o bajos del factor de crecimiento hepatocitario (HGF), pero es necesaria una validación externa de estos hallazgos<sup>18</sup>.

### Utilidad de los marcadores tumorales en la evaluación de la respuesta terapéutica

El último escenario clínico en el que los marcadores tumorales pueden ser útiles es en la evaluación de la respuesta

terapéutica. Clásicamente, la eficacia o fracaso de un tratamiento se ha evaluado mediante técnicas de imagen, usando diferentes criterios de evaluación de respuesta que se podrían resumir en que la detección de incremento de la carga tumoral (por crecimiento de las lesiones preexistentes o por aparición de nuevas lesiones) determinaba la progresión radiológica y, en último término, el fracaso terapéutico. En los últimos años, diferentes autores han evaluado el papel de los marcadores tumorales en la evaluación de la respuesta terapéutica. De nuevo, el marcador más ampliamente evaluado es la AFP, particularmente en pacientes tratados mediante tratamientos locorreregionales<sup>19</sup> y en pacientes con CHC avanzado tratados mediante agentes sistémicos, particularmente sorafenib<sup>20</sup>. Sin embargo, estos estudios presentan limitaciones por su diseño retrospectivo y la ausencia de validación externa, por lo que en el momento actual estos marcadores no se pueden utilizar en la práctica clínica para la toma de decisiones.

## Perspectivas de futuro

En el momento actual existe un gran interés en el desarrollo de biomarcadores diferentes a los clásicos productos proteicos presentes en el suero. En este sentido, en los últimos años se han publicado múltiples estudios que describían el papel de los micro-RNA (miRNA) en el inicio y progresión del CHC. Los miRNA son pequeños fragmentos no codificantes de RNA que controlan negativamente la expresión génica<sup>21</sup>. Esto ha permitido la evaluación de diferentes miRNA como potenciales biomarcadores para el cribado/diagnóstico precoz del CHC, evaluación pronóstica, con el desarrollo incluso de una clasificación molecular basado en la expresión de miRNA y de la respuesta terapéutica. Además, siguiendo el ejemplo de neoplasias más incidentes como son los cánceres de mama, pulmón y colon, en el CHC también se está evaluando la detección de DNA libre o de células tumorales circulantes (CTC) como marcadores tumorales. Aunque en el momento actual los resultados son muy preliminares, la detección de DNA libre o de CTC podría constituir un biomarcador diagnóstico, pronóstico y de evaluación de respuesta terapéutica útil en el CHC<sup>22</sup>. Esto permitiría el desarrollo de lo que se ha bautizado como *biopsia líquida*<sup>23</sup>; de esta forma no solo se evitan los riesgos inherentes asociados a la obtención de una biopsia percutánea, sino además se podrían obtener múltiples muestras a lo largo del seguimiento, lo que permitiría monitorizar la respuesta terapéutica y evaluar de forma precisa el pronóstico de nuestros pacientes.

## Conclusiones

En el momento actual, los marcadores tumorales evaluados en el CHC presentan un rendimiento diagnóstico limitado, particularmente cuando se pretende diagnosticar el CHC en un estadio muy inicial, en la fase asintomática. En estos casos, la sensibilidad y la especificidad no son óptimas y no existen dudas del limitado papel de los marcadores tumorales en este escenario clínico. Existen muchas más controversias en la utilidad de los marcadores tumorales para la evaluación pronóstica y de respuesta terapéutica.

Aunque es indiscutible el valor pronóstico de la AFP y otros marcadores en el CHC, no existe consenso de cuál debe ser el punto de corte para considerar los niveles patológicos con relevancia clínica. Además, existe una gran controversia referente a cómo estos marcadores tumorales deben aplicarse a nivel clínico<sup>1-3</sup>, sirviendo como ejemplo el uso de la AFP en el trasplante hepático anteriormente discutido. Finalmente, muchos de los marcadores tumorales descritos como útiles para predecir el pronóstico provienen de estudios retrospectivos con múltiples limitaciones y no han sido validados externamente en diferentes poblaciones, lo que dificulta su aceptación<sup>1-3</sup>.

El desarrollo de nuevos biomarcadores como la detección de miRNA, DNA libre circulante y CTC cambiarán de forma radical el manejo actual del CHC, permitiendo realizar una monitorización y evaluación pronóstica individualizada y un tratamiento *à la carte* de nuestros pacientes<sup>23</sup>. Hasta que no lleguemos a este punto, la evaluación diagnóstica y pronóstica de nuestros pacientes recaerá en nuestro juicio clínico y en la determinación del estadio tumoral mediante técnicas de imagen, ya que la evaluación de que los marcadores tumorales actualmente disponibles no tienen la capacidad de cambiar nuestra decisión clínica.

## Bibliografía

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245-55.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53:1020-2.
3. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56:908-943.
4. Forner A, Reig ME, Rodriguez de Lope C, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: The BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010;30:61-74.
5. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. *Hepatology*. 2009;49:832-8.
6. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: A critical factor. *Am J Transplant*. 2010;10:129-37.
7. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011;55:814-9.
8. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143, 986-994 e3; quiz e14-15.
9. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: Influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol*. 2001;34:570-5.
10. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;137:110-8.
11. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138:493-502.

12. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: Lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010;37:202–15.
13. Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005;9:235–51.
14. Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, et al. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2005;43:1007–12.
15. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: A novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2003;125:89–97.
16. Shen Q, Fan J, Yang XR, Tan Y, Zhao W, Xu Y, et al. Serum DKK1 as a protein biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A large-scale, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2012;13:817–26.
17. Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, Isomoto H, Takeshima F, Hayashida K, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:805–11.
18. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J, et al. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18:2290–300.
19. Memon K, Kulik L, Lewandowski RJ, Wang E, Ryu RK, Riaz A, et al. Alpha-fetoprotein response correlates with EASL response and survival in solitary hepatocellular carcinoma treated with transarterial therapies: A subgroup analysis. *J Hepatol.* 2001;56:1112–20.
20. Personeni N, Bozzarelli S, Pressiani T, Rimassa L, Tronconi MC, Sclafani F, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein response in patients treated with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;57:101–7.
21. Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: New tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? *Hepatology.* 2013;57:840–7.
22. Wu L-J, Pan Y-D, Pei X-Y, Chen H, Nguyen S, Kashyap A, et al. Capturing circulating tumor cells of hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters.* 2012;326:17–22.
23. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10:472–84.