

## Niveles séricos de alfa-fetoproteína en la población cubana. Valores normales y en neoplasias malignas de la infancia

Por:

Lic. SANTIAGO FONG<sup>21</sup>, Dra. MARTHA LONGCHONG<sup>22</sup> y Téc. ANA M. SUAREZ<sup>\*\*\*\*</sup>

**Fong, S. y otros.** Niveles séricos de alfa-fetoproteína en la población cubana. Valores normales y en neoplasias malignas de la infancia. Rev Cub Med 19: 2, 1980.

Se estudiaron los niveles séricos de alfa-fetoproteína en 133 individuos normales de la población cubana, mediante una técnica de radioinmunoanálisis. Los valores normales mostraban tendencia a aumentar a medida que aumentaba la edad de los individuos estudiados. Al analizar sueros de niños con algunas enfermedades malignas, se encontraron concentraciones elevadas de alfa-fetoproteína en los sueros de algunos pacientes con retinoblastomas, tumores embrionarios y seminomas. En el estudio evolutivo de uno de los pacientes, se encontró buena correlación clínica con la variación de los niveles séricos de alfa-fetoproteína.

### INTRODUCCION

La incorporación de los métodos de radioinmunoanálisis (RIA) a la cuantificación de los niveles séricos de alfa-fetoproteína (AFP), ha permitido incrementar en más de 1 000 veces la sensibilidad de estos estudios.<sup>1</sup> Sin embargo, los resultados obtenidos al emplear tales métodos han modificado los criterios que existían sobre la especificidad de la AFP para determinadas enfermedades neoplásicas malignas, esencialmente los hepatocarcinomas celulares y los teratocarcinomas testiculares.<sup>1</sup>

La gran sensibilidad de los métodos de RIA permite disminuir la proporción de falsos negativos entre los pacientes con enfermedades neoplásicas malignas, así como una mayor precocidad en el diagnóstico y una apropiada evaluación postoperatoria de los pacientes.<sup>10-12</sup> Además, el empleo de los métodos radioisotópicos ha permitido ampliar el campo de aplicación de la cuantificación de AFP sérica a otras localizaciones de tumores malignos, en las cuales no era detectable por otros métodos.<sup>1,5,6,10,14</sup>

La cuantificación de AFP sérica, mediante RIA, demostró que los individuos normales también poseen un nivel de AFP circulante en sangre, con valores en rangos que varían según la técnica empleada y la procedencia geográfica de la población normal estudiada.<sup>5,6,14</sup> Esta diferencia se ha atribuido a factores genéticos y nutri-

---

<sup>21</sup> Jefe del laboratorio de análisis radioisotópicos *in vitro*. IOR.

<sup>22</sup> jefe del servicio de oncología pediátrica, IOR.

cionales,<sup>17</sup> pero son contradictorios los informes acerca de la influencia de la edad sobre ésta.<sup>2,7,13</sup>

Se ha informado que, entre los pacientes con hepatocarcinomas o con teratocarcinomas, el porcentaje de ellos con valores aumentados de AFP sérica disminuye con la edad de los enfermos.<sup>3,7,13,18</sup> También, empleando técnicas de inmunodifusión,<sup>19</sup> se han detectado cantidades elevadas de AFP en los sueros de algunos niños con determinados tumores malignos.

Los objetivos planteados en el presente trabajo son:

- analizar estadísticamente las características de los niveles séricos de AFP en una muestra de la población normal de Cuba, y
- presentar los resultados preliminares obtenidos, al evaluar la utilidad de la cuantificación de AFP sérica por RIA, en el diagnóstico y estudio de la evolución de tumores malignos de la infancia.

#### MATERIAL Y METODO

Para la cuantificación de AFP sérica por RIA se emplearon *kits* AFP-K, de la firma comercial CIS (Francia). El estudio de los valores normales de AFP en la población cubana se realizó en una muestra de la misma, integrada por 34 niños de 2 a 14 años de edad, y por 99 adultos, de 16 a 61 años de edad, entre los cuales estaban representadas diversas regiones del país.

La determinación de los puntos de la curva patrón del RIA fue elaborada en triplicados y, para cada muestra individual, por duplicados.

Se aplicó el análisis estadístico de "chi cuadrado" a los resultados obtenidos en la población normal, con el objetivo de comprobar el tipo de distribución estadística a la cual obedecen. Después, fueron agrupados por sexos, razas y edades, grupos que fueron intercomparados entre sí mediante el *test* "t" de Student, para detectar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En los grupos entre los cuales se determinó la existencia de diferencias significativas, se establecieron los rangos de valores normales según el criterio de  $x \pm 1,3$  DS, y  $x \pm 2,3$  DS (80% y 98%, respectivamente, del área bajo la curva de distribución).

En el estudio las afecciones neoplásicas de la infancia, se analizaron sueros de 29 niños, de 10 meses a 14 años de edad, ingresados en la sala del servicio de oncología pediátrica del IOR. De estos niños, 8 presentaban tumores del tejido nervioso, 3 tenían tumores epiteliales, 2 tumores óseos, 10 neoplasias del tejido linfohematopoyético, 3 tenían tumores de partes blandas y 3 presentaban otros tumores de origen embrionario.

Con excepción de uno, todos los otros niños tenían enfermedad neoplásica activa en el momento de la determinación, pero sólo 7 de ellos se encontraban "vírgenes" de tratamiento alguno en ese momento. A uno de los pacientes, una niña de 1 año de edad, que presentaba un carcinoma de células claras en vagina, de posible origen mesomérico, se le hicieron determinaciones de AFP sérica, a las 3 y 12 semanas posteriores al comienzo del tratamiento combinado con quimioterápicos.

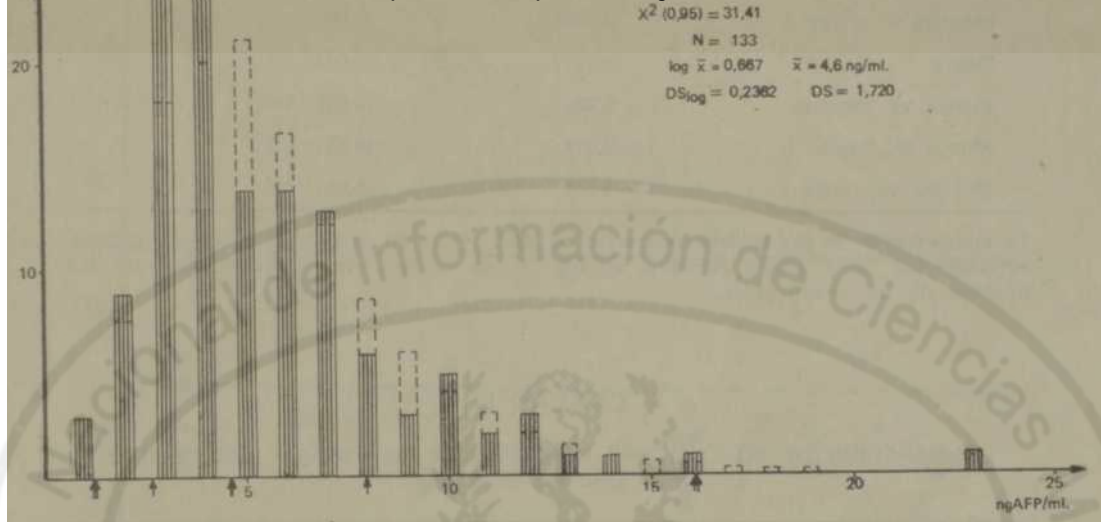
#### RESULTADOS

La distribución estadística de los valores de AFP sérica, obtenidos de toda la población normal estudiada, asemeja una distribución "log"-normal (gráfico 1). Esto fue comprobado al realizar la prueba de "chi cuadrado", obteniendo un resultado de 19,54, inferior al límite aceptable para el 95% de confiabilidad. Todos los valores fueron transformados a sus correspondientes logaritmos, para determinar con ellos el valor promedio ( $\bar{x}$ ), la desviación estándar, y los rangos estadísticos. El valor promedio de AFP sérica en los 133 individuos normales fue de 4,6 ng/ml, y la desviación estándar, de 1,72.

Los valores del *test* de Student no demostraron la existencia de diferen-

COMPARACION DE LOS VALORES NORMALES DE AFP SERICA DISTRIBUIDOS POR SEXOS			
	N	log x	f
CUADRO I			
Femenino	59	0,6560	0,0387
Masculino	74	0.6759	0,0654
	t = 0,485	MO, 95) <sup>1.11,10</sup>	

Comparación de los valores promedio de AFP sérica en la población normal agrupada por sexos, mediante el *test* "t" de Student. El valor de "t" obtenido es menor que el valor límite para 95% de significación estadística.



**Gráfico 1.** Distribución estadística de los valores de AFP sérica en 133 individuos normales. Las líneas quebradas representan la distribución teórica que deberían seguir estos valores, según la expresión matemática que describe una distribución log-normal ideal.  $f = \text{Promedio } \bar{x} \pm 1.3 \text{ DS}$  —  $x \pm 2,3 \text{ DS}$

cías significativas entre los grupos formados al agrupar esta muestra de la población normal por sexos (cuadro I), o por razas (cuadro II). Sin embargo, al agrupar los valores normales por edades (cuadro III), los valores del *test* de Student indicaban incrementos signifi

cativos de los valores promedio a medida que aumentaba el rango de edades.

Entre los niños con afecciones neoplásicas del tejido nervioso se encontraron 2 de 5 que presentaban retinoblastomas con valores anormales de

## CUADRO II

### COMPARACION DE LOS VALORES NORMALES DE AFP SERICA DISTRIBUIDOS POR RAZAS

Raza	N	log x	r
Blanca	79	0,7164	0,0457
Mestiza	22	0,7050	0,0417
Negra	8	0,7277	0,0411
Blanca vs. mestiza		t = 0,228	M(0,95) = 2,00 <sup>un</sup>
Blanca vs. negra		t = 0,014	'(0,95) =
Mestiza vs. negra		t = 0,027	'(0,95) = 1,0 <sup>as</sup>

La comparación de los valores promedio de AFP sérica en la población normal cubana, agrupada por razas, indica mediante el *test* "t" de Student que la diferencia entre los mismos no es significativa.

## CUADRO III

### COMPARACION DE LOS VALORES NORMALES DE AFP SERICA DISTRIBUIDOS POR GRUPOS DE EDAD

	N	log x	0 <sup>""</sup>
<15 años	34	0,5261	0,0600
15-35 años	85	0,6962	0,0416
>36 años	14	0,8351	0,0504
<15 años vs. 15-35 años		t = 4,252	'(0,95) = MSO
<15 años vs. >36 años		t = 4,066	'(0,95) = 2,02.1
15-35 años vs. >36 años		t = 2,315	*'(0,95) = 2,000

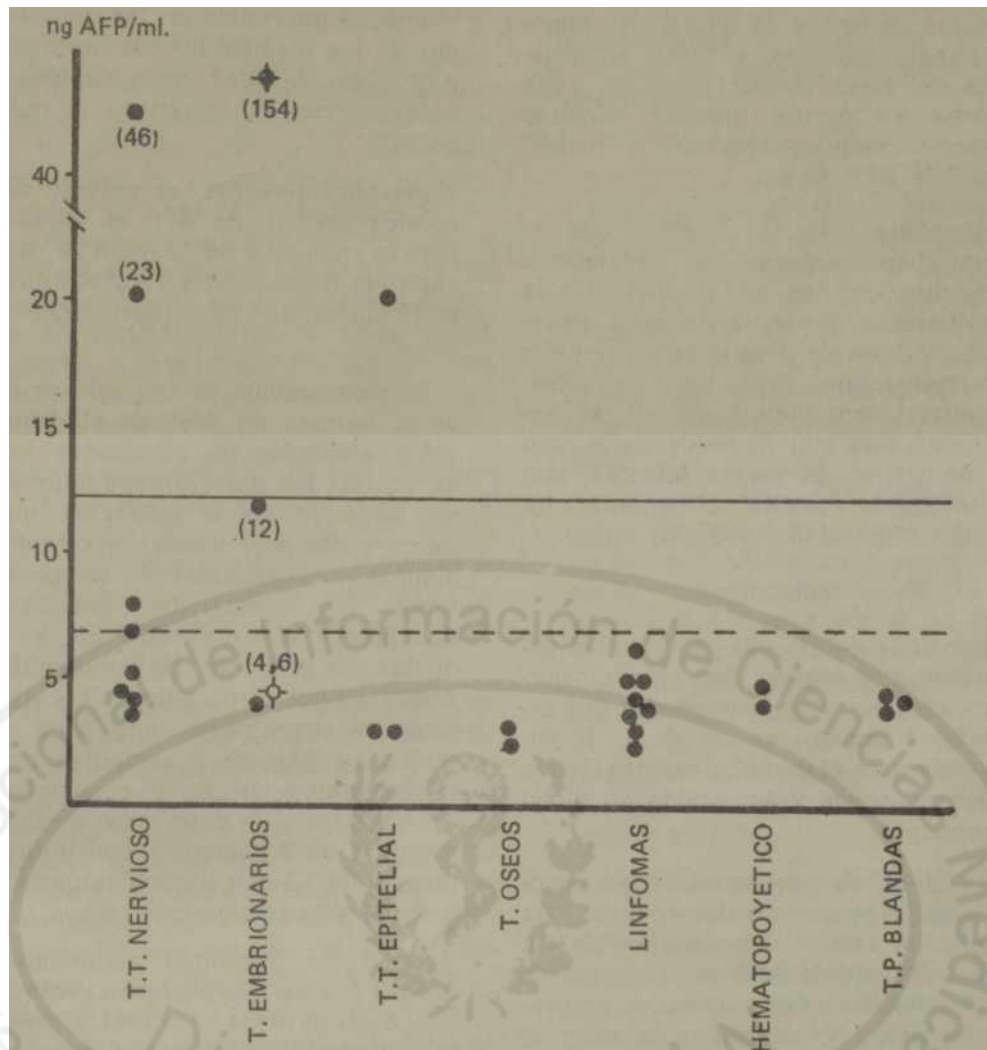
La comparación de los valores promedio de AFP sérica de la muestra de la población cubana, agrupada por edades, indica que la diferencia observada sí tiene significación estadística.

AFP sérica. Uno de los 3 niños con AFP sérica normal tenía su enfermedad controlada en el momento del estudio. De las restantes neoplasias del tejido nervioso, 2 correspondían a neuroblastomas, uno de los cuales presentó valores de AFP sérica en el rango sospechoso; el otro niño de este grupo, que tenía un ependimoma, tenía una AFP sérica normal (gráfico 2).

De los 3 niños con tumores epiteliales, sólo uno presentó un seminoma., y

AFP sérica en el rango anormal; los 2 restantes, a quienes se diagnóstico carcinoma de nasofaringe, se encontraban en el rango normal.

Entre los 3 niños con diagnósticos de tumores embrionarios, se encontraba uno con un carcinoma de células claras de vagina, otro con un tumor de Wilms, y el tercero presentaba un sarcoma bo- triode del oído. En el primer paciente, se encontró una concentración de 154 ng de AFP/ml de suero, en una deter-



H

**Gráfico 2.** Niveles séricos de AFP en 29 niños con enfermedades malignas. La línea discontinua representa el límite superior del rango normal, y la continua, el límite inferior

del rango anormal, en el grupo de edad de menos de 15 años.-fr representa el valor de AFP sérica obtenido originalmente en una paciente con carcinoma de células claras de vagina; -(^- representa el valor obtenido, 9 semanas después, en la misma paciente.

minación realizada a las 3 semanas de haber comenzado el tratamiento; 9 semanas después, la AFP sérica había disminuido a 4,6 ng/ml. En este momento, el paciente se encontraba en completa remisión clínica. El paciente que tenía el tumor de Wilms mostraba un valor

de AFP sérica en el rango sospechoso a los 10 días de haber sido intervenido quirúrgicamente, después de haber estado bajo tratamiento combinado de quimioterapia y cobaltoterapia durante 2 años. El tercer paciente mostraba AFP sérica normal.



De los restantes 15 niños, con tumores óseos, linfomas y otras enfermedades del tejido hematopoyético, y de tumores de partes blandas, ninguno presentaba valores anormales o "patológicos" de AFP sérica.

Solamente 1 de los 7 niños que se encontraban "vírgenes" de tratamiento en el momento en que se les hizo la cuantificación, presentó un valor elevado de AFP sérica. Ese niño presentaba un retinoblastoma. Entre los 6 restantes, con alfafetoproteinemia normal, se encontraban uno con neuroblastoma, uno con un tumor de partes blandas, uno con un tumor epitelial, otro con un tumor del tejido óseo, y 2 con linfomas.

#### DISCUSION

El análisis del tipo de distribución estadística que siguen los valores normales de cualquier componente del organismo humano, resulta de vital importancia para el establecimiento de los rangos normales y anormales de dicho componente.

Los objetivos perseguidos por nosotros requerían que se determinara con certeza, no sólo el rango normal de los niveles séricos de AFP en una muestra de la población cubana, sino que se precisaran éstos en el grupo de edad al cual pertenecen los enfermos estudiados.

Los resultados obtenidos al comparar estadísticamente los valores normales de AFP sérica de cada grupo de edad, demuestran que los mismos aumentan evolutivamente con la edad de la población. Se ha señalado,<sup>7</sup> que los valores de AFP sérica en niños son iguales a los encontrados en los adultos, pero disminuyen en los ancianos;<sup>2</sup> esos valores disminuyen evolutivamente con la edad de la población. Sin embargo, *Purves et al*<sup>15</sup> encontraron que el valor superior del rango de valores normales en adultos es mayor que el del rango de la población infantil, en una región del continente africano, y obedecen a otro tipo de distribución estadística. Posible-

mente, la diferencia en las características de los niveles séricos normales de AFP según la edad, sean debidos también a factores genéticos o nutricionales.<sup>17</sup>

Inexplicablemente, el estudio de los niveles séricos de AFP en otras neoplasias malignas de la infancia, que no sean los hepatomas y teratocarcinomas testiculares, ha sido subestimada en general.

La comparación de los valores de niveles séricos de AFP en el grupo de niños afectados de afecciones neoplásicas, con los del correspondiente grupo de edad en la población normal, permite destacar valores anormales en algunas localizaciones de tumores malignos, que presentaban concentraciones indetectables de AFP al ser estudiadas por la técnica de inmunodifusión empleada por otros autores<sup>19</sup>. Estos autores no encontraron cantidades detectables de AFP en 2 pacientes con retinoblastomas, ni en 9 con tumor de Wilms, pero sí la detectaron en los sueros de 1 de 7 pacientes con linfosarcomas, 1 de 10 con neuroblastomas y en 3 de 11 con rhabdomiomas.

Entre los pacientes estudiados por nosotros, 2 de 4 presentaban retinoblastomas en actividad tumoral y presentaron niveles de AFP sérica en el rango anormal; los otros 2 presentaban metástasis cerebrales.

El único que tenía tumor de Wilms, que estudiamos, mostraba una AFP sérica en el límite inferior del rango anormal, y se trataba de un niño que había sido operado 10 días antes de realizarle el estudio. Se ha informado<sup>31</sup> que los niveles de AFP sérica disminuye valores normales en menos de 10 días después de la ablación terapéutica de los hepatocarcinomas celulares, y esto pudiera justificar el que este paciente no mostrara una concentración mayor de AFP en su suero.

Otro de los niños que mostró valores aumentados de AFP sérica, presentaba un seminoma, tumor testicular que co

menzó a ser tratado con radiaciones 15 días antes de su estudio.

Se ha reconocido ampliamente la utilidad de la determinación de los niveles séricos de AFP en la evaluación postoperatoria de pacientes con hepatomas<sup>3,11,12,0</sup>. Las características de los niveles séricos de AFP en la paciente con carcinoma de células claras de vagina, estudiados en 2 momentos distintos del tratamiento de su enfermedad, sugieren la posibilidad de que ello sea también aplicable a pacientes con otros tumores malignos.

En contraposición con lo expuesto por *Finklestein et al*, no se encontraron valores anormales de AFP sérica entre pacientes con linfosarcomas o de rhabdomyosarcomas estudiados por nosotros, empleando un método de detección más sensible.

Se ha informado la presencia de concentraciones elevadas de AFP en algunas enfermedades congénitas<sup>49,21</sup> y metabólicas<sup>22</sup>, y que la producción de éstas tiene lugar en estructuras derivadas del saco vitelino<sup>1,23-25</sup>. En los pacientes con telangiectasia atáxica, se ha relacionado la elevada concentración de AFP en sus sueros, con un mecanismo de diferenciación hepática. Teniendo esto en cuenta, resultaría difícil explicar la elevación de los

niveles séricos de AFP en localizaciones de enfermedades malignas no relacionadas con los centros de biosíntesis de esta proteína.

#### CONCLUSIONES

Los rangos de valores normales de AFP sérica en la población cubana aumentan evolutivamente, a medida que avanza la edad de los individuos. Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores normales de AFP sérica, al agrupar los mismos por sexos o por razas.

Las técnicas de RIA pueden ser útiles en la detección de valores anormales de AFP sérica en algunas localizaciones de tumores malignos, frecuentes en la infancia, que por otras técnicas de detección presentaban características normales. La valoración de AFP sérica por RIA también pudiera resultar útil en la evaluación postoperatoria de ciertos tumores malignos de la infancia, que producen elevación de dichos niveles séricos.

Entre las localizaciones de tumores malignos estudiadas por nosotros, y que no presentaron valores anormales de AFP sérica, dichos resultados no estaban influenciados por la ausencia o presencia de tratamiento antineoplásico.

#### SUMMARY

**Fong, S. et al** *Serum alpha-fetoprotein levels in the Cuban population. Normal values and values in the course of malignant neoplasms in infancy. Rev Cub Med* 19: 2, 1980.

Serum levels of alpha-fetoprotein were studied in 133 normal Cuban individuals by a radioimmunoanalysis technique. Normal values had a trend to increase with age in individuals studied. When analyzing sera from children with some malignant diseases, high alpha-fetoprotein concentrations were found in sera from some patients with retinoblastoma, embryonic tumors and seminomas. The evolutive study of a patient disclosed a good clinical correlation with the variation of serum alpha-fetoprotein levels.

#### RÉSUMÉ

**Fong, S. et al.** *Taux sériques d'alpha-foetoprotéine dans la population cubaine. Valeurs normales et en néoplasies malignes chez l'enfant. Rev Cub Med* 19: 2, 1980.

Nous avons étudié les taux sériques d'alpha-foetoprotéine chez 133 individus normaux de la population cubaine, au moyen de la technique de radio-immunoanalyse. Les valeurs normales montraient une tendance à augmenter au fur et à mesure que l'âge des individus étudiés augmentait. Lors de l'analyse des sérums des enfants porteurs de certaines

maladies malignes, nous avons trouvé des concentrations élevées d'alpha-foetoprotéine dans les sérums de quelques patients porteurs de rétinoblastomes, de tumeurs embryonnaires et de séminomes. L'étude évolutive d'un patient a montré une bonne corrélation clinique avec la variation des taux sériques d'alpha-foetoprotéine.

PE3KME wOhr, C. H<sup>^</sup>p. CeDiraeciue ypoBHii AjiB\$a-\$eTonpoTeHHa j-  
KyôHHCKoro HacejeaüH. HopMajiBHne 3Ha^eHHH h e Heoruia3iiHX--  
3JIIOKa^eCTBeHHUX B fleTCTBe. H«T Cub Med 19: 2,1980.

Bhjih H3y^eHH cepiraekKHe ypoBHa aai>Sô-(I)eTONpoTeHHa y 133 - **HopwajiBHHx cydteKTOB KyôiiHCKoro HaceaeHag, c noMOtQBK)** pa -  
ÆiomMyHocHajui3HO0 TexHiiKH. HopMajiBHie 3HaqeHJM noKa3ajm- **TetmeHnaio k noEHmeHiro c yBejurseHHeM B03pacTa** odcjie,nyeMux- **cyôii>eKTOB.** Dpn **aaajM3e** CHBOΠOTOK, B3STHX y **ÆeTefi,** CTpanaio miDc KaKiai HtrôyÆB '3^oKaHecTBèHHHM 3aôojieBaHHeM, dtum odna- **py/K9HH noBHmeHHue KOHireHTpamm aiiBça-KieTonpoTeaHa** B CMBO- **OOTKaX HeKOTOpHX naiXHeHTOB C peTHHOdJlà3TOMOfT, 3MdpHOHapHH Mil OHYXOJIÆ^I H CeMIIHOMOH.** B 3BOJIBUÆOHHÔM OÔCJie^OBâHHM Ofi- Horo m naiineHTOE dHJia odHapy^ena xopomaH.HKjKH^eckKaH cbæsb c H3M8H6HieM cep;raeckHX ypoBHeii ajib<i)a-\$eTonDoTeHHa.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Abelev, G.I.* Alpha-fetoprotein: biological and clinical aspects. *Bull. UICC* 12: 1, 1974.
2. *Bernaudin, F.* L'alpha-foetoprotéine. *Presse Med* 5: 643, 1976.
3. *Buffe, D.* Détection immunochimique de l'alpha-foetoprotéine sérique. Intérêt clinique. *Bull Cancer* 60: 371, 1973.
4. *Brock, D.J.H.; Ft.G. Sutcliffe.* Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2: 197, 1972.
5. *Delmont, J. et al.* Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein. II. Studies in patients suffering from hepatic diseases. *Digestion* 10: 29, 1974.
6. *Kurata, K. et al.* Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein. In: *Radioimmunoassay and related procedures in Medicine*. II, pp. 299- 312. IAEA Vienna, 1974.
7. *Massejeff, Ft. et al.* Dosage de l'alpha-foetoprotéine. Intérêt de la méthode radioimmunologique en clinique. *Bull Cancer* 60: 383, 1973.
8. *Seppälä, M.; E Ruoslahti.* alpha-fetoprotein In normal and pregnancy sera. *Lancet* 1: 375, 1972.
9. *Waldman, T.A.; K.R. McIntire.* Serum alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet* 2: 1112, 1972.
10. *Waldman, T.A.; K.R. McIntire.* The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. *Cancer* 34: 1510, 1974.
11. *Buffe, D.* Les antigènes de tumeurs et leur détection dans le sérum: intérêt des méthodes radioimmunologiques. En: *Radioimmunoassay and related procedures in Medicine*. II, pp. 253-264. IAEA, Vienna, 1974.
12. *Uriel, J.; B. DeNéchaud.* La recherche d'alpha-foetoprotéine en pathologie humaine. Etat actuel de la question. *Ann Inst Pasteur* 122: 829, 1972.
13. *Bernades, P. et al.* Présence de l'alpha, foetoprotéine sérique dans quatre cas de cancers digestifs primitifs autres que l'hépatome. *Presse Med* 79: 1585, 1971.
14. *Massejeff, R. et al.* Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein. I. Technique and serum levels in the normal adult. *Digestion* 10- 17 1974.
15. *Purves, L.R. et al.* Serum alpha-fetoprotein. VII. The range of apparent serum values in normal people, pregnant women, and primary liver cancer high risk populations. *Cancer* 31: 578, 1973.
16. *Ruoslahti, E.; M. Seppälä.* Studies of carcino-fetal proteins. III. Development of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults. *Int J Cancer* 8: 374, 1971.
17. *Elgort, D.A. et al.* Dependence of the specificity of the serologic test for primary liver cancer in different areas of the world on sensitivity of the methods used for



- detecting alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 10: 331, 1972.
18. *Mawas, C. et al.* Influence of age on a- fetoprotein incidence. *Lancet* 1: 1292, 1970.
  19. *Finklestein, J.Z. et al.* Serum fetoprotein and malignancy in children. *Cancer* 30: 80, 1972.
  20. *Matsumoto, Y. et at.* Response of alpha-fetoprotein to chemotherapy in patients with hepatomas. *Cancer* 34: 1602, 1974.
  21. *Norgaard-Pedersen, B. et al.* Alpha-fetoprotein concentration in amniotic fluid during the last trimester in normal pregnancies and in pregnancies with severe fetal abnormalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55: 59, 1976.
  22. *Butte, D.* Colloque ONSERM Nice, France 7-9 mars 1974. Edit. Paris.
  23. *Gitlin, D.* Sites of alpha-protein synthesis. *New Engl J Med* 285: 1436, 1971.
  24. *Gitlin, D. et al.* Synthesis of a-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 32: 979, 1972.
  25. *Talerman, A.; W.G. Haije.* Alpha-fetoprotein and germ cell tumors: a possible role of yolk sac tumor in production of alpha- fetoprotein. *Cancer* 34: 1722, 1974.

