

# Verbesserung der Tumormarkerdiagnostik beim HCC durch Bestimmung von Alphafetoprotein-L3 und Des-Gamma-Carboxyprothrombin (DCP): Pilot Studie an einem deutschen Kollektiv

Judith Ertle<sup>1</sup>, Marc Wichert<sup>2</sup>, Robert Küper<sup>3</sup>, Guido Gerken<sup>1</sup> und Philip Hilgard<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik Essen; <sup>2</sup>Zentrallabor, Universitätsklinik Essen; <sup>3</sup>Wako Chemicals GmbH, Neuss; <sup>4</sup>Medizinische Klinik, Abteilung für allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Ev. Krankenhaus Mülheim/Ruhr

## Abstract

Hintergrund: Studien an japanischen und amerikanischen Patientenkollektiven suggerieren eine Erhöhung der Sensitivität der Tumormarkerdiagnostik beim hepatozellulären Karzinom durch zusätzliche Bestimmung des Lens culinaris agglutinin-reactive AFP-L3 und des Des-Gamma-Carboxyprothrombins (DCP). Ziel dieser Pilotstudie im europäischen Raum war daher die Evaluation von AFP-L3 und DCP bei Patienten mit HCC und die Korrelation zu dem etablierten Tumormarker AFP. Patienten und Methoden: In der Zeit von 02/2007 bis 10/2007 wurden bei 129 Patienten mit gesichertem HCC, AFP und DCP quantitativ bestimmt. Zusätzlich wurde der prozentuale Anteil des AFP-L3 ab einem Grenzwert von > 20 ng/ml Gesamt-AFP bestimmt. Ein relativer Wert von > 10% AFP-L3 galt als pathologisch, DCP galt als erhöht ab einem Grenzwert von 7,5 ng/ml. Ergebnisse: Bei 50/129 (38,8%) der Patienten mit gesichertem HCC war AFP > 20 ng/ml erhöht (20,3 - 156600 ng/ml) aber nur bei 26 (20%) im diagnostischen Bereich > 200 ng/ml. Von den 50 Patienten mit erhöhtem Gesamt-AFP wiesen jedoch 38/50 (76%) einen prozentualen AFP-L3 Anteil von mindestens 10% (10,1 - 92,1%) auf. DCP war in 57/129 (44,2%) der Patienten mit einem Wert >7,5 ng/ml (7,6 - 14280 ng/ml) nachweisbar. 21 der 57 Patienten mit erhöhtem DCP waren gleichzeitig AFP-negativ, so dass bei der Bestimmung beider Marker eine Steigerung der Sensitivität von 39 auf 55% erfolgte. Schlussfolgerungen: Die Bestimmung von Gesamt-AFP alleine hatte bei in dem hier untersuchten Patientenkollektiv eine nur mäßige Sensitivität. Die Sensitivität ließ sich durch die Bestimmung der AFP-L3 Fraktion und des DCP deutlich erhöhen. Damit erscheint die routinemäßige Bestimmung insbesondere des DCP auch bei Patienten im europäischen Raum sinnvoll.

## Hintergrund

- Alpha-Feto-Protein (AFP) wird als Tumormarker beim Hepatozellulärem Karzinom eingesetzt.
- Von einem erhöhtem AFP spricht man ab einem Wert von 20 ng/ml, ab einem Wert von 200 ng/ml und einer Raumforderung in der Leber gilt ein HCC als bewiesen.
- Die Sensitivität vom AFP beim HCC beträgt in mehreren Studien um die 50%.
- In japanischen und amerikanischen Patientenkollektiven konnte eine Erhöhung der Sensitivität der Tumormarkerdiagnostik beim HCC durch zusätzliche Bestimmung des Lens culinaris agglutinin-reactive AFP-L3 und des Des-Gamma-Carboxyprothrombins (DCP) erzielt werden.

## Ziele

- Ziele dieser Studie sind
  - ▶ Innerhalb eines europäischen Patientenkollektivs das Auftreten von AFP, AFP-L3 und DCP zu evaluieren.
  - ▶ Berechnung der Sensitivität der einzelnen Tumormarker und die kumulative Sensitivität aller drei Tumormarker zusammen.
  - ▶ Feststellung eines prognostischen Wertes der Tumormarker AFP, AFP-L3 und DCP.

## Patienten und Methoden

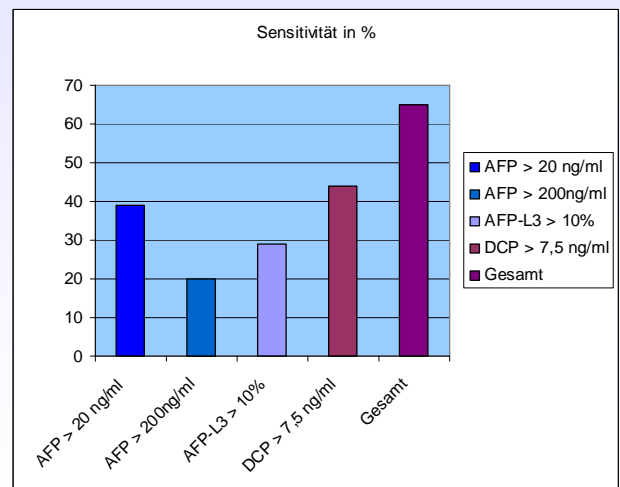
- Zwischen 02/2007 und 10/2007 wurden bei Patienten mit einem gesichertem HCC AFP und DCP quantitativ bestimmt. Zusätzlich wurde der prozentuale Anteil des AFP-L3 ab einem Grenzwert von > 20 ng/ml Gesamt-AFP bestimmt.
- AFP war erhöht ab einem Wert von 20 ng/ml, als sicher pathologisch wurde AFP ab einem Wert von 200 ng/ml gewertet. Ein prozentualer Anteil von AFP-L3 > 10% am Gesamt-AFP galt ebenfalls als pathologisch.
- Beim DCP gibt es noch keine gesicherten pathologischen Grenzwerte, diese werden in der Literatur ab 1,0 ng/ml bis 7,5 ng/ml angegeben. Um falsch-positive Ergebnisse zu minimieren wurde der Grenzwert in dieser Studie auf 7,5 ng/ml festgelegt.
- Die Patientencharakteristika werden in Tabelle 1 dargestellt:

Patienten		n = 129	
Alter		58	(34-83)
Geschlecht	männlich	104/129	(81 %)
	weiblich	25/129	(19 %)
Child-Pugh	A	98/129	(76 %)
	B	31/129	(24 %)
	0	95/129	(74 %)
ECOG	1	31/129	(24 %)
	2	3/129	(2 %)
	0	95/129	(74 %)
Pfortaderthrombose		45/129	(35 %)
Extrahepatische Metastasen		35/129	(27 %)

Tabelle 1. Patientendaten

## Ergebnisse

- Bei 50/129 (38,8%) Patienten mit gesichertem HCC war AFP > 20 ng/ml (20,3 - 156600 ng/ml), dabei war das AFP aber nur bei 26/129 Patienten (20%) > 200 ng/ml.
- Von den 50 Patienten mit erhöhtem Gesamt-AFP wiesen jedoch 38/50 (76%) einen prozentualen AFP-L3-Anteil von mindestens 10% (10,1 - 92,1%) auf.
- DCP war in 57/129 (44,2%) der Patienten mit einem Wert > 7,5 ng/ml (7,6 - 14280 ng/ml) erhöht nachweisbar.
- 21 der 57 Patienten mit erhöhtem DCP waren gleichzeitig AFP negativ.



- Insgesamt konnte durch die Bestimmung aller drei Tumormarker bei 84/129 Patienten ein pathologischer Wert nachgewiesen werden, so dass eine Sensitivität von insgesamt 65% erreicht wurde.

## Schlussfolgerungen

- Die alleinige Bestimmung des AFPs hatte bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv eine nur mäßige Sensitivität (38,8%).
- Die Sensitivität ließ sich durch die Bestimmung des AFP-L3-Anteils am Gesamt-AFP und des DCP deutlich erhöhen (38,8% vs. 65%).
- Die Bestimmung des AFP-L3-Anteils am Gesamt-AFP und insbesondere die Bestimmung des DCP erscheinen auch bei Patienten aus dem europäischen Raum sinnvoll.

## Ausblick

- Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv zur genaueren Bestimmung der Sensitivität sind notwendig.
- Untersuchungen an HCC-negativen Patienten zur Bestimmung der Spezifität sind notwendig.
- Prospektive Studien zur Aussage des prognostischen Stellenwertes der einzelnen Tumormarker sind notwendig.
- Daten bezüglich dieser Fragestellungen werden zum jetzigen Zeitpunkt ausgewertet.