

·综述 General review·

异常凝血酶原联合甲胎蛋白评价原发性肝癌 TACE 治疗价值

查俊豪, 陆建, 郭金和

【摘要】 TACE 是肝癌非手术切除最常用的治疗方法之一。目前,原发性肝癌(PHC)患者 TACE 治疗的评估主要依靠影像学检查且仍存在诸多局限性,结合特定的血清肿瘤标志物可弥补这种局限性。研究表明血清肿瘤标志物的下降程度与 mRECIST 标准强相关,如异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ,protein induced by vitamin K antagonist-Ⅱ, abnormal prothrombin)、甲胎蛋白(AFP)。本文就 PIVKA-Ⅱ联合 AFP 在原发性肝癌患者 TACE 治疗的疗效及预后评价价值方面进行论述。

【关键词】 原发性肝癌; TACE; 异常凝血酶原; 甲胎蛋白; 影像学检查

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2019)-06-0591-04

The clinical value of PIVKA-Ⅱ and AFP in evaluating the curative effect of TACE and the prognosis of PHC patients ZHA Junhao, LU Jian, GUO Jinhe. Department of Interventional Radiology & Vascular Surgery, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing, Jiangsu Province 210009, China

Corresponding author: GUO Jinhe, E-mail: jinheguo@sina.com

【Abstract】 Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) has been one of the most commonly used methods in the treatment of liver cancer. At present, the evaluation of TACE effect in patients with primary hepatocellular carcinoma (PHC) mainly depends on imaging examination, but there are still many limitations in imaging examination. Imaging examination combined with specific serum tumor markers can compensate for this limitation. Researches have indicated that the decrease of serum tumor markers, such as abnormal prothrombin (PIVKA-Ⅱ, protein induced by vitamin K antagonist-Ⅱ), alpha-fetoprotein (AFP), etc. is strongly correlated with the mRECIST standard. But so far, in mainland of China the use of PIVKA-Ⅱ in the clinical diagnosis and treatment of liver cancer has not comprehensively developed, especially in the interventional field. This article aims to make a comprehensive review about the value of PIVKA-Ⅱ combined with AFP in assessing the curative effect and prognosis of patients with PHC after TACE treatment. (J Intervent Radiol, 2019, 28; 591-594)

【Key words】 primary hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; abnormal prothrombin; alpha-fetoprotein; imaging examination

原发性肝癌(PHC)是全世界第 5 常见的癌症,高居全球恶性肿瘤死因第 2 位^[1-2]。全球肝癌每年新增病例超过 70 万,55%集中在我国,是目前我国第 4 位的常见恶性肿瘤及第 3 位的肿瘤致死病因^[3-5]。PHC 主要包括肝细胞癌(HCC)、肝内胆管细胞癌(ICC)和 HCC-ICC 混合型 3 种不同病理类型,其中 HCC 占 85%~90%^[1-2,5]。肝癌是富血供肿瘤,其

90%以上的血供来源于肝动脉。TACE 一方面阻断肿瘤血供,同时在肿瘤局部聚集高浓度的化疗药物,对肿瘤细胞发挥最大限度的杀伤作用^[4]。TACE 的适应证涵盖了 I b 期至 III b 期肝癌,是肝癌非手术切除治疗中应用范围最广的治疗方法,可显著延长患者生存期^[1,3-5]。

TACE 治疗 PHC 疗效/预后等评价方式目前主要借助影像学检查,虽然影像学检查方式多样,但临床上目前仍以 CT、MRI 检查开展最为广泛^[4-6]。由于动脉栓塞后导致肿瘤缺血坏死,最终坏死,肿瘤总体大小通常不会呈现显著的变化^[5]。因此,目前基于影像增强的实体瘤 mRECIST 评价标准以及

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2019.06.020

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81671795)

作者单位:210009 南京 东南大学医学院(查俊豪);东南大学附属中大医院介入与血管外科(陆建、郭金和)

通信作者:郭金和 E-mail: jinheguo@sina.com

EASL 评价标准使用最广泛,能更加准确地体现出肿瘤的病理状态,且 TACE 治疗反应通常在术后 4~6 周进行评估^[1,4-5]。长期疗效指标为患者总生存时间(OS);短期疗效评价指标为肿瘤的影像学应答和疾病进展时间(time to progress, TTP)^[1,4]。虽然影像学评价标准近年来得到不断发展,但仍存在诸多局限性:①研究表明组织病理学与基于 CT 检查的碘油摄取间相关性可变;②对于存在血管侵犯或多发病灶的肝癌患者,尤其是肝硬化患者,影像学检查可能无法获得有关疾病发展的精确信息^[7];③由于化疗栓塞术后碘油沉积和血供断流的不均匀性,很难准确测量肿瘤的强化程度,尤其在异质性和乏血供的肿瘤中;④TACE 术后产生的广泛的结缔组织增生和炎症反应、缺血改变和组织水肿可能会在常规影像学上显示肿瘤体积的增大;⑤此外,主要由于高密度碘油产生的伪影,边缘的复发、残留活性肿瘤组织有时借助 CT 诊断具有不确定性^[8]。

结合特定的血清肿瘤标志物可弥补这种局限性,诸如研究表明,血清肿瘤标志物的下降程度与 mRECIST 标准强相关^[8],如(维生素 K 缺乏拮抗剂 II 诱导蛋白)PIVKA-II、AFP 等。综合研究结果表明 PHC 患者血清 AFP 和 PIVKA-II 均可用于监测 TACE 的治疗效果、预后及预测肿瘤复发的风险^[7-10]。但迄今为止,中国大陆地区关于异常凝血酶原在肝癌临床诊疗中的应用和研究尚未全面开展,尤其在介入领域。因此基于影像学检查评估,采用血清学标志物(PIVKA-II 联合 AFP)综合评价我国 PHC 患者 TACE 治疗的疗效、预后、复发等。

1 PIVKA-II

1.1 定义及来源

PIVKA-II, 又称异常凝血酶原(des- γ -carboxy prothrombin, DCP), 在缺乏维生素 K 及 γ -谷氨酰羧化酶(GLA)的情况下,凝血酶原前体羧化不足,肝癌患者中,肝细胞不能合成正常的依赖维生素 K 的凝血因子,只能合成无凝血功能的 PIVKA-II^[10-11]。 γ -羧基谷氨酸赋予正常凝血酶原具有钙离子结合能力用于其活化,根据谷氨酸残基的数目(从 0 到 10)不同,PIVKA-II 有多种异构体^[11]。

1.2 PIVKA-II 相关机制探讨

研究表明,同一患者中 PIVKA-II 表达水平与 EMT 相关蛋白如 MMP-9, Snail, Vimentin 和 E-钙黏蛋白密切相关。提示 PIVKA-II 作为功能性靶点,通过激活 c-Met 和其他信号转导途径来促进 PHC 细

胞增殖,侵袭和转移^[10]。

1.3 PIVKA-II 的背景发展

早年已有研究表明异常凝血酶原不能结合钙离子且没有凝血酶原活性。正常凝血酶原含有 10 个 γ -羧基谷氨酸,因其由维生素 K 拮抗剂-II 诱导,也被称为 PIVKA-II。此后,许多研究集中组合使用这 2 种标志物水平来诊断 PHC 并评估治疗反应、预测预后^[11]。2009 至 2010 年日本肝病学会(JSH)和亚太肝病学会(APASL)指南/共识均推荐,对包括慢性 HBV、HCV 感染或肝硬化患者的 PHC 高风险人群,每 3~6 个月应用超声检查以及 AFP、PIVKA-II 等生物标志物检测,并最好每 6~12 个月进行 CT 或 MRI 检查;中国最新《慢性乙肝防治指南》2015 年版中,推荐使用 PIVKA-II 作为诊断 PHC 的重要指标,可与 AFP 互为补充提高 PHC 的早期诊断率;2015 年中华医学会肝病学分会也推荐 PIVKA-II 作为诊断 PHC 的重要指标;在 2017 年第二十六届亚太肝病学会年会上,雅培 ARCHITECT PIVKA-II 多中心研究初步结果被大会接受^[12-14]。综上,PIVKA-II 在肝癌的临床应用前景巨大。

1.4 PIVKA-II 应用价值

1.4.1 诊断价值 除 PHC 之外肝病患者的血清 PIVKA-II 水平轻度升高,但 PHC 患者的血清 PIVKA-II 水平却显著升高。一项前瞻性研究显示,以 40 mAU/mL 为 cutoff 值,PIVKA-II 诊断早期 PHC 的灵敏度和特异度分别为 74% 和 86%,提高 cutoff 值,特异度升高,但灵敏度下降(100% 比 43%)^[15]。

1.4.2 疗效评估价值 研究表明,经外科手术切除后,PIVKA-II 水平降低并维持低水平者 PHC 复发风险显著降低,PIVKA-II 对 PHC 术后复发的预测价值显著高于 AFP^[7,16-17]。在肝脏移植的 PHC 患者中,移植前 PIVKA-II 水平低的患者,PHC 复发的比例低,患者存活率较高^[7,18]。经消融治疗后,PIVKA-II 水平降低并维持低水平者 PHC 复发风险显著较低^[7,19]。2014 年有研究显示:血清凝血酶原水平是影响复发性 HCC RFA 治疗后总体生存率的显著因素(RR=10.04, 95% CI: 2.70~37.34; $P=0.001$)^[7,20]。另有研究表明,PIVKA-II 联合 AFP 对于 PHC 患者 TACE 术后反应评估能力有明显提高^[7,21-22]。

1.4.3 预后评估价值 PIVKA-II 与肿瘤大小、有无血管侵犯及门静脉转移有关^[23-24]。日本的一项研究发现,在 PHC 患者中,随着肿瘤的增大,PIVKA-II 逐渐增高;发生门静脉侵犯及肝内转移的患者 PIVKA-II 明显高于未发生门静脉侵犯及肝内转移

的患者,两组 PIVKA-Ⅱ水平差异有统计学意义^[15]。2009 年有研究发现,血清凝血酶原 ≥ 40 mAu/mL 为肝内远处复发的独立危险因素($P=0.04$)^[20]。PIVKA-Ⅱ阳性的患者肝内转移、门静脉侵袭和肝静脉瘤血栓形成以及包膜浸润的发生率较高,其水平 >90 mAU/mL 是微血管侵袭的独立预测指标,PHC 患者发生门静脉侵犯及血管转移,提示已处于肿瘤进展期,表明患者预后较差^[24-25]。所以,PIVKA-Ⅱ可以间接判断 PHC 患者的预后。

1.4.4 PIVKA-Ⅱ与 AFP 比较及联合 在肝细胞发生癌变时,AFP 升高,是当前诊断肝癌常用而又重要的指标^[1]。临床诊断标准:①AFP ≥ 400 $\mu\text{g/L}$,排除妊娠、生殖系统胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌;②AFP <400 $\mu\text{g/L}$,有乙型肝炎、丙型肝炎或肝硬化的病史,排除妊娠、生殖系统胚胎源性肿瘤、活动性肝病及转移性肝癌,并有 2 种影像学检查证实有肝癌特征性占位性病变^[1,3]。AFP 特异性不足,肝炎、肝硬化、生殖细胞肿瘤等均可致 AFP 升高,且假阴性率高,有 30%~40% 的肝癌患者 AFP 不升高^[15,26-27]。

血清 AFP 水平不仅反映了肿瘤细胞的增殖与迁移,也反映了潜在的肝坏死和再生,因此可作为评价疗效和检测 PHC 复发的重要指标。有学者对 57 例 HCC 患者行手术切除、TACE 及 RFA 治疗,发现治疗前后血清 AFP 水平与复发肿瘤大小具有明显相关性($P<0.05$)^[20]。对于 AFP >400 $\mu\text{g/L}$ 的患者,虽然与 AFP <400 $\mu\text{g/L}$ 的患者总体生存期无明显差异,然而肝癌再次复发的风险明显高于后者^[20]。

研究表明,欧美国家的肝癌病因以 HCV 感染、乙醇性和代谢性因素为主,而我国以慢性 HBV 感染为主^[1,28]。研究按致病因素的不同将肝癌患者分为 HBV、HCV 感染相关肝癌和其他非感染因素的肝癌,系统评价了在 HBV 感染背景下 AFP 对 PHC 诊断及预后预测的价值。结果显示,AFP 在 HBV 感染相关肝癌中仍然具有较好的诊断价值,其 ROC 曲线下面积为 0.866,灵敏度为 74.94%,特异度为 86.29%。此外还发现,在 HBV 感染相关肝癌患者,其术前 AFP 越高,术后生存率越低,呈现出术后 1、3、5 年的生存率随术前 AFP 值升高而逐渐降低的趋势。这一现象未能在其他病因的肝癌中观察到,提示在用 AFP 作为肝癌的预后指标时应将 HBV 相关肝癌与非 HBV 感染肝癌区别对待^[25-26]。此外,根据多项研究、荟萃分析,血清 AFP 水平是影响 TACE 疗效预后的独立危险因素之一^[1,4]。

有学者对 49 篇 AFP 及 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的研究进行 meta 分析,结果同样显示 PIVKA-Ⅱ诊断 PHC 的灵敏度和特异度均优于 AFP^[25]。研究表明,PHC 患者血清中 PIVKA-Ⅱ的阳性率高于 AFP 的阳性率^[15,24]。PIVKA-Ⅱ血清半衰期为 40~72 h,比 AFP(5~7 d)短 3~5 d,能更及时反映 PHC 的疗效。与监测 AFP 水平变化相比,PIVKA-Ⅱ用于预测患者预后的价值更高^[12-14,26]。需要注意,如果患者维生素 K 缺乏、饮酒或者服用华法林等抗凝剂均可导致 PIVKA-Ⅱ的异常升高,在临床应用中,要充分考虑到这些因素,避免其对诊断结果造成干扰^[22,25]。

研究表明 AFP 与 PIVKA-Ⅱ两者间具有互补关系,并无相关性,其联合诊断肝癌的准确性明显优于 PIVKA-Ⅱ或 AFP 单独应用^[7-10,22,29]。综上,PHC 患者血清 AFP 和 PIVKA-Ⅱ均可用于监测我国 PHC (HBV 为主)的治疗效果及预测肿瘤复发的风险,基于影像学分析,二者联用将是未来国内外常用的诊疗评估模式。

2 展望

与 HBV 相关的 PHC 在中国和诸多其他亚洲国家占主导地位,肿瘤标志物的大部分工作重点都集中在其可能的诊断效用,很少有研究关注到肝癌介入治疗疗效预后评估方面,应该进行更大规模和设计良好的多中心随机对照试验,以确认其不同人群的 PHC 诊断和治疗评估中的实用性。早期的研究使用 AFP 和 PIVKA-Ⅱ水平的不同“正常”值以及各种定义的肿瘤反应测量值。在今后评估肿瘤标志物治疗 PHC 患者的重要性时,有必要对这些措施进行标准化。PIVKA-Ⅱ是 PHC 发展过程中证实的致瘤因子,介导信号转导途径的激活,促进 PHC 增殖,侵袭和转移。另外的研究可能阐明 PIVKA-Ⅱ的精确作用和对下游信号转导途径的作用。可以预见,PIVKA-Ⅱ可能为针对 PHC 的治疗提供理想的靶点。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 传染病信息, 2017, 30: 111-127.
- [2] 韩冰, 祁兴顺, 贾继东. 亚太肝细胞癌管理临床实践指南推荐意见(2017 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33: 1432-1434.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.
- [4] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics,

- 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65: 87-108.
- [5] 何旭, 占美晓, 陆骊工. 肝动脉化疗栓塞治疗肝细胞癌的应用现状与展望[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2018, 6: 124-126.
- [6] 王艳丽, 房娜, 曾磊, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 对高 ^{18}F -FDG 摄取肝细胞肝癌经动脉插管化疗栓塞的疗效评价[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33: 328-331.
- [7] Park H, Park JY. Clinical significance of AFP and PIVKA-II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 310427.
- [8] Hiraoka A, Ishimaru Y, Kawasaki H, et al. Tumor markers AFP, AFP-L3, and DCP in hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization[J]. Oncology, 2015, 89: 167-174.
- [9] Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10: e0133488.
- [10] Xu JF, Liu XY. PIVKA-II is an independent prognostic factor for overall survival of HCC patients and maybe associated with epithelial-mesenchymal transition[J]. J Hepatol, 2015, 63: 1040-1041.
- [11] Hemker HC, Veltkamp JJ, Hensen A, et al. Nature of prothrombin biosynthesis: preprothrombinaemia in vitamin K-deficiency[J]. Nature, 1963, 200: 589-590.
- [12] Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update(3rd JSH-HCC Guidelines)[J]. Hepatol Res, 2015, 45: 123-127.
- [13] Kumar A, Acharya SK, Singh SP, et al. The Indian National Association for Study of the Liver(INASL) consensus on prevention, diagnosis and management of hepatocellular carcinoma in India: the puri recommendations[J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4 (Suppl 3): S3-S26.
- [14] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2012, 56: 908-943.
- [15] 杨霄霄, 马红. 肝细胞癌肿瘤标志物的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32: 811-815.
- [16] Chon YE, Choi GH, Lee MH, et al. Combined measurement of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin predicts recurrence after curative resection in patients with hepatitis-B-related hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2012, 131: 2332-2341.
- [17] Toyoda H, Kumada T, Tada T, et al. Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy[J]. J Hepatol, 2012, 57: 1251-1257.
- [18] Lee HW, Song GW, Lee SG, et al. Patient selection by tumor markers in liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Transpl, 2018, 24: 1243-1251.
- [19] Asaoka Y, Tateishi R, Nakagomi R, et al. Frequency of and predictive factors for vascular invasion after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9: 111-119.
- [20] 任炜, 杨薇. 射频消融治疗复发性肝癌疗效及预后因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 923-927.
- [21] Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2018, 4: 661-669.
- [22] Park WH, Shim JH, Han SB, et al. Clinical utility of des-gamma-carboxyprothrombin kinetics as a complement to radiologic response in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23: 927-936.
- [23] Wang SB, Cheng YN, Cui SX, et al. Des-gamma-carboxy-prothrombin stimulates human vascular endothelial cell growth and migration[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26: 469-477.
- [24] Pote N, Cauchy F, Albuquerque M, et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion[J]. J Hepatol, 2015, 62: 848-854.
- [25] 鲁凤民. 肝细胞癌的血清学诊断——挑战与希望同在[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33: 1262-1265.
- [26] 梁茂全, 苏洪英. 肝癌化疗栓塞前后甲胎蛋白变化模式的临床意义[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 333-338.
- [27] 高杨, 纪建松, 杨宏远, 等. 影像学检查在肝癌外科术后甲胎蛋白阴性患者随访中的价值[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 355-359.
- [28] Park H, Kim SU, Park JY, et al. Clinical usefulness of double biomarkers AFP and PIVKA-II for subdividing prognostic groups in locally advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2014, 34: 313-321.
- [29] Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HCC[J]. J Gastroenterol, 2010, 45: 1272-1282.

(收稿日期:2018-08-04)

(本文编辑:俞瑞娟)