

- 2015, 70: 60-65.
- [13] Ismail D. Cryosurgery for advanced stages of non small cell lung cancer (5 years experience) [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(suppl): S111.
- [14] Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer [J]. PLoS One, 2011, 6: e27086.
- [15] Kiely BE, Alam M, Blinman P, et al. Estimating typical, best-case and worst-case life expectancy scenarios for patients starting chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review of contemporary randomized trials [J]. Lung Cancer, 2012, 77: 537-544.
- [16] Wao H, Mhaskar R, Kumar A, et al. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis [J]. Syst Rev, 2013, 2: 10.
- [17] 曹 非, 王 艳, 刘长富, 等. 氩氦冷冻消融联合全身化疗治疗 IIIB/IV 期肺鳞状细胞癌的疗效分析 [J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 1045-1050.
- (收稿日期: 2018-12-25)
(本文编辑: 俞瑞纲)

· 临床研究 Clinical research ·

异常凝血酶原(PIVKA-II)对 TACE 治疗肝癌疗效预测

沈建东, 戴 锋, 王晓维, 丁 苇, 薛 红, 戚龙菊, 付守忠

【摘要】目的 探索异常凝血酶原(PIVKA-II)在接受 TACE 的肝癌患者血清中的表达及其临床意义。**方法** 自 2013 年 1 月至 2016 年 1 月, 接受 TACE 治疗的肝癌患者 170 例纳入本研究, 收集 TACE 术前及术后 1 个月血清标本。检测血清中 PIVKA-II 和 AFP 的表达水平, 按照实体肿瘤应答评估标准 (RECIST) 评估抗肿瘤治疗反应。根据血清 AFP 和 PIVKA-II 水平在 1 个月时与术前基础值相比的变化情况, 以介入术后 1 个月随访腹部增强 MRI 观察肿瘤大小为标准, 分析其与肝癌介入术后治疗反应的关系。**结果** 患者 AFP 在介入治疗术前、术后的变化与治疗反应无明显相关性; 介入术前、术后 PIVKA-II 的下降情况与治疗反应正相关; PIVKA-II 和 AFP 联合观察, 与肿瘤的介入治疗反应相关性更明显。且 PIVKA-II 和 AFP 两种肿瘤指标无明显相关性。**结论** PIVKA-II 水平的降低是肝癌介入栓塞治疗效果和预后判断的良好指标, 且与 AFP 联合判断, 效果更确切。

【关键词】 肝细胞肝癌; HCC; 异常凝血酶原; PIVKA-II; 预后

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X (2020)-01-0075-04

The application of abnormal prothrombin in predicting the efficacy of TACE in the treatment of hepatocellular carcinoma SHEN Jiandong, DAI Feng, WANG Xiaowei, DING Wei, XUE Hong, QI Longju, FU Shouzhong. Department of Vascular Intervention, Affiliated Third Hospital of Nantong University, Nantong Municipal Third People's Hospital, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: FU Shouzhong, E-mail: syfsz0186@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of abnormal prothrombin (vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA-II) in serum of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) receiving transcatheter arterial chemoembolization (TACE), and to discuss its clinical significance. **Methods** A total of 170 HCC patients, who received TACE during the period from January 2013 to

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.01.015

基金项目: 江苏省南通市科技局科研基金(MS12017017-2)

作者单位: 226001 江苏 南通大学附属第三医院(南通市第三人民医院)介入血管科(沈建东、戴 锋、王晓维、丁 苇、戚龙菊、付守忠)、肝病科(薛 红)

通信作者: 付守忠 E-mail: syfsz0186@163.com

January 2016, were enrolled in this study. The serum sampling were collected before TACE and one month after TACE. The expression levels of PIVKA-II and alpha fetoprotein (AFP) in serum were tested. According to the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST), the antitumor response of TACE was graded as complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD) and progressive disease (PD). The serum expression levels of PIVKA-II and AFP measured at one month after TACE were compared with pre-TACE basic values. Taking the tumor size measured on one-month follow-up abdominal contrast-enhanced MRI as standard, the relationship between tumor size and HCC response to TACE was analyzed. **Results** No significant correlation existed between the post-TACE changes in AFP level and the therapeutic response. The post-TACE decreased degree of PIVKA-II was positively correlated with therapeutic response (CR/PR). Combination consideration of PIVKA-II and AFP bore more close relationship with therapeutic response, and there was no significant correlation between PIVKA-II and AFP. **Conclusion** The post-TACE decrease in serum PIVKA-II is a useful index in predicting the curative effect of TACE for HCC as well as in predicting the prognosis of patient, and the predicting result will be more accurate if AFP level is simultaneously taken into consideration. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 75-78)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; abnormal prothrombin; PIVKA-II; prognosis

肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一。常在晚期被诊断,大多数患者失去治愈机会。TACE是目前晚期肝癌患者首选的治疗方式,可以有效控制肝内病灶进展,延长肝癌患者的生存期^[1-2]。TACE术后高复发率已成为影响患者TACE远期疗效的重要因素^[3]。AFP常作为肿瘤标记物以预测肿瘤复发或预后,但临床上仍然有30%~40%患者AFP阴性。PIVKA-II又称维生素K缺乏或拮抗剂诱导蛋白,是凝血酶原的一种前体蛋白,由肝脏合成,是依赖维生素K的凝血因子^[4]。在之前的研究中^[5-6],PIVKA-II作为AFP的很好补充,提高了HCC的早期诊断率^[7]。本研究将170例HCC患者介入术后的AFP及PIVKA-II值进行回顾性分析,以患者随访腹部增强MRI为标准,根据世界卫生组织实体肿瘤治疗反应标准^[8],对治疗的反应分为完全反应(CR)/部分反应(PR)/疾病稳定(SD)/疾病进展(PD),研究了疗效与AFP及PIVKA-II值下降之间的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 2013年1月至2016年1月在我科接受TACE治疗的HCC患者170例。肝癌诊断标准根据卫生部制定的原发性肝癌诊疗规范(2011年版)。纳入的患者中男139例,女31例,平均年龄51岁;54例为外科手术术后复发患者,116例未接受过外科手术治疗。本研究获得医院伦理委员会的批准且所有纳入的研究者均获得知情同意。

1.1.2 主要仪器和药物 ①TACE所用药物及仪器:盐酸吡柔比星、奥沙利铂、超液化碘化油、明胶海绵颗粒,数字减影血管造影机(DSA);②Abbott i2000SR全自动生化分析仪。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 入组患者在TACE术前1~2d和术后1个月采集静脉血标本约8mL,室温下静置30min,静置后于4℃3500r/min离心10min。将上层血清吸出移至新的1.5mLEP管,放置于-80℃冰箱保存备用。

1.2.2 血清PIVKA-II、AFP的检测 运用Abbott i2000SR全自动生化分析仪检测血清PIVKA-II、AFP值。

1.2.3 治疗方案 170例患者均行TACE治疗,术中经肝动脉灌注奥沙利铂甘露醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20050962)100mg,并应用超液化碘化油(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20163348)10mL与盐酸吡柔比星(深圳万乐药业有限公司,国药准字H10930105)40mg混合的乳剂和/或明胶海绵颗粒酌情栓塞肿瘤供血血管。2次TACE治疗间隔时间根据患者复查时情况决定,至少间隔1个月。

1.2.4 观察指标及疗效评定 观察指标包括瘤体及AFP和PIVKA-II变化。每次复查均检测肝功能、血常规、肿瘤标志物、腹部增强MRI。

1.3 统计方法

所有实验数据均采用SPSS 21.0软件进行统计学分析,用Pearson法检验两者相关性;运用受试者工作特征(ROC)曲线计算曲线下面积(RUC)

反应敏感性及特异性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者基线资料

入组的 170 例患者中位年龄为 51 岁(40~85 岁)。其中有慢性乙型肝炎的患者 151 例。肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 126 例; B 级 44 例。根据第七版的恶性肿瘤 TMN 分级标准,103 例患者属于 I + II 级,67 例属于 III + IV 级。60 例患者有不同程度的血管侵犯(占 35%)。

2.2 入组患者 PIVKA-II 和 AFP 相关性检验

PIVKA-II 和 AFP 相关性,采用 Pearson 法检验,统计结果显示两者无明显相关性, $P=0.621 > 0.05$,无统计学意义。(表 1、图 1)。

表 1 血清 PIVKA-II 与 AFP 表达的相关性

参 数	PIVKA-II	AFP
Pearson 相关性	1	0.038
显著性(双侧)	-	0.621
病例数(n)	170	170

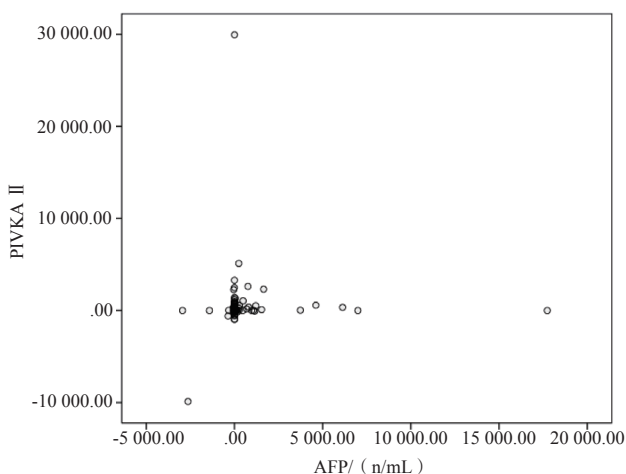


图 1 血清 PIVKA-II 与 AFP 表达的相关性散点图

2.3 TACE 术后的治疗反应与血清 PIVKA-II 和 AFP 值之间的关系

绘制 ROC 曲线预测 HCC 行 TACE 术后疗效,将血清 PIVKA-II 和 AFP 下降情况分别进行 ROC 曲线统计,再将两者联合一起进行 ROC 曲线统计,统计结果显示,AFP 的 AUC 值最低,表明其对预测 HCC 患者行肝动脉栓塞化疗术后疗效的作用较

小。然而,PIVKA-II 的 AUC 值接近两者联合检测的 AUC 值,表明 PIVKA-II 具有良好的预测 HCC 患者行肝动脉栓塞化疗术后疗效的作用(表 2、图 2)。

表 2 PIVKA-II、AFP、PIVKA-II 或 AFP 的 ROC 面积

检验结果变量	面积	标准误	渐进 Sig.	渐近 95% CI	
				下限	上限
异常凝血酶原 / 甲胎蛋白	0.799	0.037	0.000	0.727	0.872
异常凝血酶原	0.797	0.041	0.000	0.717	0.876
甲胎蛋白	0.524	0.062	0.669	0.403	0.645

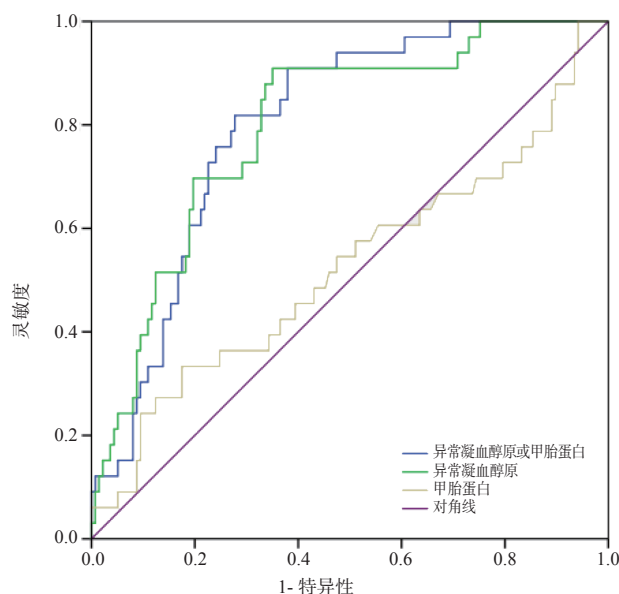


图 2 PIVKA-II、AFP、PIVKA-II 或 AFP 的 ROC 曲线

3 讨论

现今,在早期诊断 HCC 方面已取得一定的进展,但在判断其预后方面仍然缺乏准确、经济、操作简单的指标。肿瘤标志物是由肿瘤产生的物质或由恶性肿瘤组织分泌的物质^[9-10]。AFP、PIVKA-II 等肿瘤标记物的检测比较简单,且已经广泛应用于 HCC 的诊断。虽然已经有文献研究 HCC 化疗后的治疗反应与 PIVKA-II 指标下降的之间关系^[6],本研究阐述了 HCC 经 TACE 后的治疗反应与 AFP 和 PIVKA-II 指标下降的关系。PIVKA-II 又称维生素 K 缺乏或拮抗剂诱导蛋白,是凝血酶原的一种前体蛋白,依赖维生素 K 的凝血因子,由肝脏合成。它的生物学特性及理化性质与凝血酶原大致相同,但不具备凝血酶原的生物学活性。袁联文等^[10]研究表明,73.9% 肝癌组织 PIVKA-II 染色阳性,该研究从组织学角度证实血清 PIVKA-II 主要来源于

肝癌组织。由于 PIVKA-II 水平与肝细胞肝癌的临床病理特征之间存在显著相关性,因此,较高的 PIVKA-II 水平反映了 HCC 患者肿瘤的恶性程度更高,预后更差^[11]。升高的血清 PIVKA-II 水平和门静脉侵袭和或肝内转移相关,并显著影响 HCC 患者的预后,且证实了 PIVKA-II 具有预测 HCC 治疗后复发的作用。TACE 也是治疗 HCC 的有效手段。有研究表明 PIVKA-II 趋势与总体反应率与疾病控制率显著相关^[12-13],因此,PIVKA-II 水平是 TACE 疗效的良好预测因子^[14]。在本研究以上腹部增强 MRI 显示的瘤体大小为标准,分析了 170 例肝细胞肝癌患者经 TACE 后的治疗反应和血清 PIVKA-II 和 AFP 下降之间关系,研究表明肝细胞肝癌患者血清 AFP 值下降程度与肝癌介入术后疗效关系不显著 ($P=0.669, > 0.05$),而血清 PIVKA-II 或两者联合检测与肝癌介入术后疗效有显著关系 ($P < 0.001$)。因此,在 HCC 患者接受 TACE 术后,其血清 PIVKA-II 值明显下降,且与患者的治疗反应正相关,表明 PIVKA-II 可能成为 HCC TACE 术后效果判断的无创标志物,若与 AFP 联合检测敏感度更高。综上所述,肿瘤标记物(例如 PIVKA-II)在治疗前后的变化是一种很好判断栓塞治疗疗效的因素,PIVKA-II 不仅是 HCC 早期诊断的指标,也可以成为肝细胞肝癌患者行 TACE 术后疗效判断的指标,且检测方法简单,应当广泛推广。

[参 考 文 献]

- [1] American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. J Hepatol, 2014, 61: 642-659.
- [2] Wang Y, Ma L, Yuan ZH, et al. Percutaneous thermal ablation combined with TACE versus TACE monotherapy in the treatment for liver cancer with hepatic vein tumor thrombus: a retrospective study[J]. PLoS One, 2018, 13: e0201525.
- [3] Yang B, Zheng B, Yang MN, et al. Liver resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2018, 12: 417-428.
- [4] 刘 宓,钟银雪,王 伟,等. 血清异常凝血酶原在肝细胞癌诊断中的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27: 90-93.
- [5] 罗志坚. 肝硬化对原发性肝癌患者行 TACE 术后临床表现及预后影响[D]. 西宁: 青海大学, 2018.
- [6] Zhang D, Liu Z, Yin X, et al. Prognostic value of PIVKA-II in hepatocellular carcinoma patients receiving curative ablation: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Biol Markers, 2018, 33: 266-274.
- [7] 张 华,李永兴,毛顺露,等. 血清 VEGF、p53 抗体和 AFP 对原发性肝细胞癌的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20: 71-74.
- [8] Shanbhogue A, Karnad A, Prasad S. Tumor response evaluation in oncology: current update[J]. J Comput Assist Tomogr, 2010, 34: 479-484.
- [9] 胡晓菲,於建鹏,王钢胜. PIVKA- II 和 AFP 在原发性肝癌中的诊断和疗效监测中的临床应用价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16: 1473-1476.
- [10] 袁联文,唐 伟,周建平,等. 肝癌组织中脱- γ -羧基凝血酶原的测定及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14: 45-49.
- [11] 马 青,李 慧,刘 航,等. 奥沙利铂介入治疗早中期原发性肝癌的疗效分析[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 128-131.
- [12] 宗迎迎,徐 浩,许 伟,等. 经肝动脉化疗栓塞联合经皮微波消融序贯治疗早期肝癌的疗效及预后影响因素[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 210-214.
- [13] 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, 23: 923-927.
- [14] Hatanaka T, Kakizaki S, Shimada Y, et al. Early decreases in alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin predict the antitumor effects of hepatic transarterial infusion chemotherapy with cisplatin (CDDP) powder in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Intern Med, 2016, 55: 2163-2171.

(收稿日期: 2019-02-06)

(本文编辑: 俞瑞纲)