

异常凝血酶原检测超早期发现 HBV感染者肝细胞癌1例

殷明华^{1,2}, 李云静¹, 雷飞飞¹, 谢杏榕¹, 李刚¹, 刘龙¹, 谭华炳¹ (1.湖北医药学院附属人民医院 肝病研究所, 湖北 十堰 442000; 2.房县中医院 肝病科, 湖北 房县 442100)

摘要: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的预防以及在高危人群中的早发现、早诊断、早治疗和科学治疗一直是国内外肝病学界研究的热点。本文报道1例确诊为肝炎后肝硬化5年且未进行规范抗病毒治疗的患者, 通过异常凝血酶原 (prothrombin induced by vitamin K absence- II, PIVKA- II) 检测疑似诊断为HCC, 4个月后肝脏增强MRI确诊为HCC病例。提示PIVKA- II在HCC早期筛查中具有重要意义, 被众多指南推荐为HCC筛查的指标。

关键词: 癌, 肝细胞; 肝炎病毒, 乙型; 异常凝血酶原

Ultra-early detection of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection by PIVKA- II: a case report

YIN Ming-hua^{1,2}, LI Yun-jing¹, LEI Fei-fei¹, XIE Xing-rong¹, LI Gang¹, LIU Long¹, TAN Hua-bing² (1. Institute of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2. Department of Hepatology, Fangxian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fang County 442100, Hubei Province, China)

Abstract: Early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) is the hot spot of current research in hepatology. It is suggested that more effective early detection, diagnosis and treatment of patients with HCC are of great significance to the decreased HCC mortality among the high-risk population. One case of prothrombin induced by vitamin K absence-II (PIVKA - II) as a screening marker for detection of ultra-early HCC in hepatitis B patients with post-hepatitis cirrhosis diagnosed 5 years but untreated with standard antiviral treatment was reported, nearly 4 months earlier than MRI. Many guidelines recommend PIVKA-II as a screening marker for detection of early HCC.

Key words: Carcinoma, hepatocellular; Hepatitis B virus; Prothrombin induced by vitamin K absence- II

虽然通过免费乙肝疫苗接种、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 母婴传播阻断技术的推广以及HBV感染者的规范抗病毒治疗, 我国的HBV感染率已显著下降, 但我国1~59岁一般人群乙型肝炎表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 阳性率为7.18%^[1]。慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) -肝硬化 (liver cirrhosis, LC) -肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) “三部曲”是众多HBV感染者的终点。全世界每年发生HCC 130万例, 53.5%为中国人, 全球每年近60万患者死于HCC, 高居癌症相关性死亡原因第3位^[2], 中国的HCC病死率与国外报告相似^[3]。HCC早发现、

早诊断、早治疗、规范治疗是提高治愈率的关键, 但近80%的HCC患者均是到中晚期才能明确诊断, 是病死率居高不下的原因^[4]。75%~80%的HCC患者由HBV感染引起^[5,6]。因此, 不仅要提高医务人员早期筛查HCC的意识, 还要提高患者的自我管理意识, 如按照医嘱定期检查等, 才能早发现、早诊断、早治疗、规范治疗。本文报告1例患者, 其异常凝血酶原 (protein induced by vitamin K absence, PIVKA- II) 异常升高, 增强螺旋CT和血管造影均未发现肿瘤, 建议患者出院后每半个月进行动态观测, 但患者未遵循, 4个月后患者再次就诊时发现巨块型HCC。

1 病例资料

1.1 主述 患者男性, 53岁, 2016年6月18日因“腹泻半月”入院。腹泻为稀便, 每日4~5次, 无腹痛、

里急后重、发热。

1.2 第1次诊治情况 患者既往有乙型肝炎后肝硬化病史5年, 缺铁性贫血病史2年。体格检查: 体温36.8℃, 脉搏74次/分, 呼吸20次/分, 血压75/120 mmHg (1 mmHg = 133.32 Pa)。神清, 浅表淋巴结不大。甲状腺不大。右肺呼吸音低, 未闻及啰音。心律齐, 心音有力, 未闻及杂音。腹平软, 肝脾肋下未触及, 腹水征(-), 双下肢无水肿。血液检查: 白细胞(white blood cell, WBC) $3.84 \times 10^9/L$, N 39.6%、血小板计数(blood platelet count, BPC) $62 \times 10^9/L$, 天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) 154.0 U/L, 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT) 59.0 U/L, 白蛋白(albumin, ALB) 29.0 g/L, 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) 166.0 U/L, γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltranspeptidase, GGT) 166.0 U/L, 总胆红素(total bilirubin, TBil) 57.4 $\mu\text{mol/L}$ 。肿瘤标志物: 甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP) 52.3 ng/ml, PIVKA-II 25507 mAU/ml, CA₁₂₅ 876.0 U/ml。HBV DNA 5.95×10^6 IU/ml。胃镜: 食管静脉曲张重度, 慢性萎缩性胃炎, HP呼气试验阴性。彩色超声: 肝硬化, 脾大, 腹水(少量), 门静脉栓子形成, 可疑肝内实性结节。增强CT: 门脉栓子形成, 门静脉海绵样变性, 肝硬化、脾大、腹水, 食管胃底静脉曲张, 右侧中-大量胸腔积液并右下肺膨胀不全。胸水化验: 李凡它试验(-), 无色透明, 细胞总数 $2080.0 \times 10^6/L$, WBC $450.0 \times 10^6/L$, N 20.0%, L 64.0%。彩色超声(7月1日复查): 肝硬化、脾大、腹水(中量), 门静脉栓子形成, 肝内多发片状回声减低区, 右侧胸腔积液(大量)。7月5日突发上消化道大出血, 予三腔二囊管压迫止血、输血补液扩容、加强抑酸护胃、维护脏器功能、呼吸机辅助呼吸等治疗。以后反复出现上消化道出血。复查增强CT(7月16日): 主动脉和肺动脉增强未见明显异常, 双侧少量胸腔积液并双肺下叶膨胀不全; 肝硬化、脾大、腹水、食管胃底静脉曲张, 胆囊增大。降结肠及横结肠肠管密度增高(结合病史考虑消化道出血); 门静脉栓子形成, 门静脉海绵样变性。

1.3 第2次诊治情况 2016年10月24日, 因“右侧季肋区胀痛2周”入院。体格检查: 体温37.0℃, 脉搏78次/分, 呼吸22次/分, 血压80/120 mmHg。神清, 双肺未闻及啰音。心律齐, 心音有力。腹平软, 肝脾肋下3 cm, 剑突下9 cm, 质地硬, 腹水征(+), 双下肢水肿。血液检查: BPC $95 \times 10^9/L$, 血红蛋白

(hemoglobin, HGB) 108 g/L, NA 127.3 mmol/L, AST 52.9 U/L, TBil 56.3 $\mu\text{mol/L}$, DBil 36.8 $\mu\text{mol/L}$, GGT 121.6 U/L, A 26.5 g/L, TBA 106.9 $\mu\text{mol/L}$, AKP 176.8 U/L, HBV DNA 2.59×10^6 IU/ml。肿瘤标志物: AFP 1421.000 ng/ml, PIVKA-II 33176 mAU/ml, CA₁₂₅ 1813.000 U/ml。彩色超声: 肝硬化、脾大、腹水(中-大量)、肝内多发片状回声减低区、门静脉栓子形成、胆汁淤积、双侧胸腔积液(少量)。肝脏增强MRI: 肝癌伴门静脉瘤栓形成, 肝硬化, 脾大, 腹水, 胸腔积液。

1.4 诊断 第1次住院诊断为乙型肝炎后肝硬化(失代偿期); HCC待排; 感染性腹泻; 上消化道大出血; 建议患者出院后每半个月进行相关检查。第2次住院诊断为HCC(晚期); 乙型肝炎后肝硬化(失代偿期)。

2 讨论

鉴于中国HCC主要致病原因为HBV感染, 应用肿瘤标志物在HBV感染者中早期筛查HCC并通过影像学确诊是临床发现HCC的主要措施。本例患者为HBV感染后肝硬化失代偿患者, 首次住院常规筛查HCC标志物, 发现AFP 52.3 ng/ml, PIVKA-II 25507 mAU/ml, CA₁₂₅ 876.0 U/ml, 两次增强CT未见肝脏占位病变。4个月后出现右侧季肋区疼痛, 检查发现晚期HCC。

HCC恶性程度高, 进展快。AFP是临床上常用的早期筛查HCC的血清学标志物。但AFP在HBV感染相关疾病中(肝功能衰竭、肝硬化、慢性肝炎)均有不同程度的升高。而且AFP在转录水平上受多种因素调控, 约1/3的HCC患者血清AFP水平正常, 即所谓的AFP阴性HCC^[7]。在欧洲HCC患者AFP阴性率更高, 肝内胆管癌、高分化和低分化的HCC或HCC已坏死液化者AFP水平均可出现不增高^[8]。血清PIVKA-II水平在慢性肝炎急性加重和肝硬化等慢性肝病患者中无升高现象, 而活动性肝炎和肝硬化患者体内AFP均有不同程度的升高, 因此PIVKA-II比AFP在HCC的鉴别诊断中更具特异性^[9]。根据以上研究结果, 本例患者AFP轻度升高, 对诊断指导意义较小。而PIVKA-II严重升高, 对HCC诊断提示意义较大。

PIVKA-II是HCC细胞自身的产物^[9-13], 国内外研究者通过研究证实, 选用PIVKA-II 40 mAU/ml作为诊断HCC的临界点时, 效能最高^[14], 国内外众多指南将PIVKA-II 40 mAU/ml作为异常标准。本例患者首次检测PIVKA-II是正常值的630多倍, 对HCC的诊断具有重要意义, 在无影像学依据的情况下, 动态观察极为重要。但本例患者因其自身原因未能

实现动态观察。

国内外研究证实, PIVKA- II 水平还与HCC病情轻重、预后不同、肿瘤转移及复发相关^[15-19]。鉴于PIVKA- II 在HCC筛查中的敏感性、特异性和对预后判断、复发预测的效能, 众多的指南将其列为HCC筛查指标。日本肝病学会建议HBV感染相关肝病患者每3至6个月进行PIVKA- II 联合AFP检测, 高危患者增加CT/MRI检查, 以进行肝癌的早期诊断^[20]。根据国内外研究成果以及早期筛查HCC的需要, 《原发性肝癌诊疗规范(2011年版)》和《慢性乙型肝炎防治指南(2015)》^[1,21]均将PIVKA- II 列为HCC的早期筛查指标。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年最新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 CA[J]. Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] 徐靖宇, 江义霞, 谢睿, 等. NCX1在肝癌中的表达、调控Ca²⁺浓度及其对肝癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(9): 735-742.
- [5] Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection[J]. Lancet, 2014, 384(9959): 2053-2063.
- [6] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [7] 王 静, 石明伟, 张侠. 甲胎蛋白阴性原发性肝癌诊断进展[J]. 医学综述杂志, 2016, 22(2): 269-273.
- [8] 汤昭猷. 现代肿瘤学[M]. 3版. 上海: 复旦大学出版社, 2012: 345.
- [9] Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, et al. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-carboxyprothrombin[J]. Liver Int, 2011, 31(1): 22-35.
- [10] Okuda H, Obata H, Nakanishi T, et al. Production of abnormal prothrombin(des-gamma-carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma. A clinical and experimental study[J]. J Hepatol, 1987, 4(3): 357-363.
- [11] Fujiyama S, Morishita T, Sagara K, et al. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin(PIVKA- II) in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 1986, 33(5): 201-205.
- [12] Lefrere JJ, Gozin D, Soulier JP, et al. Specificity of increased des-γ-carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma after vitamin K1 injection[J]. J Hepatology, 1987, 5(1): 27-29.
- [13] Shah DV, Engelke JA, Suttie JW. Abnormal prothrombin in the plasma of rats carrying hepatic tumors[J]. Blood, 1987, 69(3): 850-854.
- [14] 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(12): 1272-1282.
- [15] Kim DY, Paik YH, Ahn SH, et al. PIVKA-II is a useful tumor marker for recurrent hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. Oncology, 2007, 72(Suppl 1): 52-57.
- [16] Rodríguez-Perálvarez M, Luong TV, Andreana L, et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnostic and prognostic variability[J]. Ann Surg Oncol, 2013, 20(1): 325-339.
- [17] Kim JM, Hyuck C, Kwon D, et al. Protein induced by vitamin K antagonist- II (PIVKA- II) is a reliable prognostic factor in small hepatocellular carcinoma[J]. World J Surg, 2013, 37(6): 1371-1378.
- [18] Bae HM, Lee JH, Yoon JH, et al. Protein induced by vitamin K absence or antagonist- II production is a strong predictive marker for extrahepatic metastases in early hepatocellular carcinoma: a prospective evaluation[J]. BMC Cancer, 2011, 11(1): 1-11.
- [19] Ertle JM, Heider D, Wichert M, et al. A combination of alpha-fetoprotein and desgamma-carboxyprothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2013, 87(2): 121-131.
- [20] 建石良介. 肝細胞癌と異常プロトロンビンPIVKA- II [J]. 日本医学介绍, 2005, 26(2): 51.
- [21] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.

收稿日期: 2017-01-23

殷明华, 李云静, 雷飞飞, 等. 异常凝血酶原检测超早期发现HBV感染者肝细胞癌1例[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(4): 94-96.