

PIVKA-II 在肝癌診斷中的臨床應用

敏盛綜合醫院檢驗科 黃如君組長

肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)是最常見的原發性肝臟惡性腫瘤，在台灣，根據衛生福利部國民健康署近五年的公告，HCC的發生率都排在第三或四名；男性HCC的發生率更長期維持在第二名。無論病因如何，肝硬化仍然是HCC發展的最重要的危險因素，而B型肝炎和C型肝炎是肝硬化發展的獨立危險因素¹。儘管目前在HCC的診斷和治療方面已經有了令人鼓舞的進展，發病率和死亡率仍偏高，早期診斷與早期治療是提高5年存活率的重要關鍵，但預後仍然不能令人滿意，5年存活率仍低於10%²，若適當進行早期檢測和治療，則該比率將增加到50-74%³。

維生素K缺乏或拮抗劑-II誘導的蛋白質(Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II, PIVKA-II)又稱為異常羧基凝血酶原(des- γ -carboxylated prothrombin, DCP)，自1984年以來許多研究表示，血清PIVKA-II濃度升高與肝細胞癌(HCC)有關；PIVKA-II的血清半衰期40-72小時，比AFP的半衰期5-7天短很多，更可適用於術後的監控。HCC中的PIVKA-II與AFP濃度沒有正相關或負相關的關係，所以兩者可合併應用，提高HCC診斷的靈敏性和特異性。亞太肝病學會、日本肝病學會均已將PIVKA-II寫入指南中，推薦用於高危險群的篩檢、肝癌的輔助診斷、監測治療效果，並作為預後和復發的預測工具。

正常肝臟在維生素K作用下會產生凝血酶原，但是在維生素K缺乏或HCC患者中會產生異常凝血酶原。當在常規凝血試驗結果異常時或內出血發生之前，可利用檢測PIVKA-II作為維生素K缺乏的診斷的參考依據；因在正常人體內不存在PIVKA-II，但在肝病和肝惡性腫瘤病人體內，即使沒有維生素K缺乏還是會存在PIVKA-II，故PIVKA-II濃度可用於輔助確診肝細胞癌(HCC)患者及監控治療。

相關研究結果指出，使用PIVKA-II監測肝細胞癌，Accuracy、Sensitivity、Specificity到達81.9%、77%、86.4%，相較於AFP的68.5%、59%、77.3%高出許多⁴。若PIVKA-II與AFP合併使用，則Sensitivity可上升至88.9%⁵。

另有研究指出，以良性肝病作為對照組，合併使用PIVKA-II與AFP診斷原發性肝癌的Sensitivity為93.33%，顯著高於單獨使用PIVKA-II或AFP診斷原發性肝癌的敏感度，且PIVKA-II診斷原發性肝癌的敏感度亦顯著高於AFP。但PIVKA-II與AFP合併使用時，與單獨使用PIVKA-II或AFP診斷原發性肝癌之間的特異性並無顯著差異。這樣結果顯示對原發性肝癌患者實施PIVKA-II與AFP合併檢測時，可顯著增加敏感度，有助於臨床醫師診斷原發性肝癌，增加確診率。

於日本的研究顯示，為了達到更好的檢測靈敏度，PIVKA-II建議Cut-off為40 mAU/ml，搭配AFP評估肝細胞癌。並且訂立” Surveillance Algorithm and Diagnostic Algorithm”，將PIVKA-II列入肝細胞癌之診斷項目，於1990-2005年調查結果，成功提升肝細胞癌患者之存活率^{6,7}。在2013年的研究報告，PIVKA-II的濃度會隨著肝細胞癌的級別、不同階段及腫瘤大小有變化，級別越嚴重、腫瘤越大，PIVKA-II濃度會隨之上升，而AFP不會有明顯的階段變化⁸。

綜合上述結果，合併使用PIVKA-II與AFP診斷原發性肝癌具有顯著的臨床意義，可作為臨床醫師診斷及治療原發性肝癌重要的參考依據。

參考文獻：

1. Balogh J, Victor D 3rd, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour HP Jr. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;5(3):41-53.
2. Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruse SF. Epidemiology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-10. *Gut*. 2013;62(11):1667-1678.
3. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Suzuki T, Shimamura T, Furukawa H, Matsushita M, Todo S. Recurrence patterns after hepatectomy of hepatocellular carcinoma: implication of Milan criteria utilization. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(6):1560-1571.
4. Wang CS, Lin CL, Lee HC, Chen KY, Chiang MF, Chen HS, Lin TJ, Liao LY. Usefulness of serum des-gamma-carboxy prothrombin in detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005;11(39):6115-6119.
5. Feng X, Song P, Bie P, Jiang P, Ma K, Li X, Wang S, Wang Z, Tang W, Zheng S. Des- γ -Carboxyprothrombin Plasma Level in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in a Chinese Population Undergoing Surgery. *Med Sci Monit*. 2016;22:1663-1672.
6. Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des- γ -carboxyprothrombin. *Liver Int*. 2011;31(1):22-35.
7. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y; Liver Cancer Study Group of Japan. *Oncology*. 2014;87(Suppl 1):7-21.
8. Zakhary NI, Khodeer SM, Shafik HE, Abdel Malak CA. Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Adv Res*. 2013;4(6):539-546.