

간세포암의 진단과 재발판정에서 PIVKA-II의 유용성

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소

· · · ·
· · · ·

=Abstract=

Usefulness of PIVKA-II for diagnosis and evaluation of recurrence of hepatocellular carcinoma

Do Young Kim, M.D., Yong-Han Paik, M.D., Kwang-Hyub Han, M.D.,
Sang Hoon Ahn, M.D., Kyung Kyu Kim, M.D., Ja Kyung Kim, M.D.,
Myoung Ki Sim, M.D., Kwan Sik Lee, M.D.,
Chae Yoon Chon, M.D. and Young Myoung Moon, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : Although alpha-fetoprotein (AFP) is most widely used tumor marker for hepatocellular carcinoma (HCC), the sensitivity is about 60 ~ 70% in advanced HCC. Furthermore, the specificity of AFP is relatively low. The aim of this study was to evaluate the usefulness of prothrombin-induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) in diagnosis of HCC, and of recurrence after curative surgical resection.

Methods : Between April 2001 and March 2004, a total of 245 patients with pathologically confirmed HCC and a total of 267 patients with non-HCC, chronic liver diseases were enrolled.

Results : With cutoff-value 20 ng/mL for AFP and 40 mAU/mL for PIVKA-II, the sensitivity of AFP and PIVKA-II was 48.6% (119/245) and 75.1% (184/245), respectively. The specificity of them was 81.3% (217/267) and 94.8% (253/267), respectively. When AFP and PIVKA-II were combined, the sensitivity and specificity was 83.3% (204/245) and 77.2% (206/267), respectively. For HCC \leq 3 cm, the sensitivity of AFP, PIVKA-II and AFP+PIVKA-II was 42.5% (31/73), 50.7% (37/73), and 68.5% (50/73), respectively. Among the 42 patients with AFP less than 20 ng/mL, whose tumor size was equal to or less than 3 cm, PIVKA-II showed positivity in 19 patients (45.2%). Recurrent HCC developed after curative surgical resection in 27 patients, and the sensitivity of PIVKA-II was 74.1% (20/27). On the contrary, the sensitivity of AFP was 40.7% (16/27).

Conclusion : PIVKA-II is a useful tumor marker for HCC, especially in small sized tumor and HCC without AFP elevation. Furthermore, serial measurement of PIVKA-II after surgical resection might be an early indicator for tumor recurrence.(Korean J Med 69:39-45, 2005)

Key Words : PIVKA-II; Carcinoma, Hepatocellular

·접 수 : 2004년 9월 30일

·통 과 : 2004년 12월 20일

·교신처 : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)

E-mail : gihankhys@yumc.yonsei.ac.kr

*이 연구는 2001년도 보건복지부 중점공동연구사업의 일환으로 이루어졌음.

간세포암은 세계적으로 네번째로 흔한 악성종양으로¹⁾, B형 간염 바이러스 유행지역인 우리나라에서 특히 발생률과 사망률이 높다. 간세포암은 특이한 증상이 없어 상당히 진행된 상태에서 진단되는 경우가 많고, 대부분의 환자에서 간경변증을 동반하기 때문에 근치적인 치료가 어려우며 따라서 예후가 불량한 악성 종양의 하나로 분류된다. 이러한 이유로 근래 들어 위험군을 대상으로 정기적인 추적검사를 시행함으로써 조기에 간세포암을 진단하고 근치적 치료의 기회를 높여 생존율의 향상을 도모하려는 노력이 활발해지고 있다²⁾. 간세포암의 진단에 복부 초음파, 전산화 단층 촬영 등의 영상학적 방법이 중요한 역할을 하는 것은 사실이지만 이런 검사들은 비용이 많이 들고 증상이 없는 환자에서 크기가 작은 간세포암을 진단하기 어렵다는 제한점을 가지고 있다. 영상학적 방법 외에도 간세포암의 진단에는 혈청학적 종양 표지자를 이용할 수 있는데, 이상적인 종양 표지자는 민감도와 특이도가 높고 종양의 크기에 비례하여 상승하며 종양으로 인한 증상이 나타나기 전에 상승했다가 치료 후에는 감소하는 조건을 만족시켜야 하지만 아직까지 이런 조건을 모두 만족시키는 종양 표지자는 없다. 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP)은 간세포암의 진단과 치료 후 경과관찰에 가장 보편적으로 사용되어 온 종양 표지자이고 간세포암의 조기 발견을 목적으로 시행되는 복부 초음파 검사에 보조적으로 이용되고 있다. 그러나 혈청 AFP는 진행성 간암에서 민감도가 60~70%로 높지 않고³⁾, 간염의 악화나 간경변증과 같은 양성 간 질환 상태에서도 수치가 상승하여 위양성의 빈도가 높다는 점이 한계로 지적된다⁴⁾. 또한, 3 cm 이하의 소간세포암에서 기준값(cutoff value)을 20 ng/mL로 할 때 AFP의 양성률이 33~65%로 낮다는 것이 단점이다⁵⁾. 1984년 Liebman 등⁶⁾이 간세포암 환자의 67%에서 비정상 프로트롬빈인 prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)의 상승을 보고한 이후 PIVKA-II는 간세포암의 진단에서 AFP와는 독립적이면서 보완적으로 사용되어 진단의 민감도를 높였다. 1997년 민감도가 향상된 효소면역측정법이 개발되어⁷⁾, 2 cm 이하의 소간세포암의 진단에도 18~50%의 민감도를 보이게 되었다⁸⁾. 국내에서 윤 등³⁾은 조직학적으로 간세포암을 진단받은 환자들을 대상으로 하여 PIVKA-II의

민감도와 특이도를 각각 67%와 93%로 보고하였고 AFP와 PIVKA-II를 동시에 측정하였을 때에는 민감도가 71%로 다소 향상됨을 보고하였다. AFP와 달리 PIVKA-II는 만성 간염의 급성악화나 간경변증에서 상승하지 않아 특이도가 높은 것으로 알려져 있고 반감기가 40~70 시간으로 5일의 반감기를 가진 AFP보다 짧아 치료에 대한 반응을 신속하게 평가할 수 있는 장점이 있다⁷⁾. PIVKA-II가 상승된 간세포암 환자의 생존기간이 상승되지 않은 환자의 생존기간보다 짧은 점, 진행된 간세포암일수록 상승폭이 크다는 점, 간내 전이나 문맥 종양 혈전, 혈관침습 등이 있을 때 역시 상승폭이 크다는 점 등은 간세포암의 진행이나 종양생물학적 특성과 PIVKA-II 사이에 관련이 있다는 것을 암시한다.

저자들은 조직학적으로 간세포암을 진단받은 환자들을 대상으로 하여, 소간세포암을 포함한 간세포암의 진단과 근치적 수술 후 재발 판정에서 PIVKA-II의 종양 표지자로서의 유용성을 알아보려고 하였다.

2001년 4월부터 2003년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 초음파 유도하 간조직 생검 또는 수술의 방법으로 간세포암을 진단받은 환자들을 대상으로 하였다. Warfarin 등의 항응고제 또는 항생제를 복용 중이거나 영상학적으로 담도 폐쇄의 소견을 보이는 환자들은 제외하였다. 모든 환자에 대해 치료 전 혈청 AFP와 PIVKA-II를 측정하였으며 일부 환자에서는 치료 후 정기적으로 AFP와 PIVKA-II가 측정되었다. 종양의 크기는 수술이 시행된 환자에서는 절제된 표본으로, 간동맥 화학색전술(transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 등의 비수술적 치료를 받은 환자에서는 전산화 단층촬영이나 자기공명 영상촬영 등의 영상을 이용하여 측정하였다. 결절형 간세포암으로 종양의 개수가 2개 이상인 경우에는 최대직경의 합을 종양의 크기로 하였고, 미만성(diffuse type) 간세포암의 크기는 3 cm 초과로 정하였다. 수술 후 재발 진단은 종양 표지자의 상승과 영상학적 방법으로 이루어졌고, 종양 표지자는 재발 진단 1개월 이내의 것만을 이용하였다. 동일 연구기간에 영상학적으로 간세포암이 없으면서 혈청 AFP와 PIVKA-II가 측정된 만성 바이러스성 간염, 간경변증, 또는 알코올성 간 질환 환자 등을 대조군으로 설정하여 두 종양표지자의 특이도를 구하였다. 혈청 PIVKA-II는

Table 1. Baseline characteristics of HCC and non-HCC patients

	HCC (n=245)	Non-HCC (n=267)	<i>p</i>
Mean age (yrs)	54.7±10	52.5±9.5	<0.05
Sex (M:F)	198:47	162:105	<0.05
Etiology			<0.05
HBV (%)	198 (80.8)	196 (73.4)	
HCV (%)	17 (6.9)	42 (15.7)	
Others(%)	30 (12.2)	29 (10.9)	
Mean AFP (ng/mL)	2486	14.5	<0.05
Mean PIVKA-II (mAU/mL)	846	28	<0.05

HCC, hepatocellular carcinoma

Table 2. Diagnostic values of AFP and PIVKA-II for the detection of HCC

	AFP	PIVKA-II	AFP + PIVKA-II	<i>p</i>
Overall accuracy	65.6%	85.4%	80.1%	NA
Sensitivity	48.6% (119/245)	75.1% (184/245)	83.3% (204/245)	<0.05*
Specificity	81.3% (217/267)	94.8% (253/267)	77.2% (206/267)	NA

NA, not applicable *AFP versus PIVKA-II

sensitive enzyme immunoassay (Sanko Junyaku co., Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였고, 기준값은 40 mAU/mL로 하였다. AFP는 electrochemiluminescence assay (Bayer, Leverkusen, Germany)를 이용하여 측정하였고 기준값은 20 ng/mL로 하였다. 통계적 분석은 SPSS-WIN version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고, AFP와 PIVKA-II의 양성율의 차이는 Chi-square test를 이용하여 *p* 값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 하였다.

대상 환자는 총 245명으로 이 중 155명(63%)은 수술적 절제를 통해 90명(37%)은 초음파 유도하 조직 생검을 통해 간세포암으로 진단되었다. 남녀비는 198명:47명(4.2:1)이었고, 전체 환자 중 HBsAg 양성은 198명(81%), anti-HCV 양성은 17명(6.9%)이었으며 30명(12.2%)은 HBsAg, anti-HCV 모두 음성이었다. 진단시 평균 혈청 AFP는 2,486 ng/mL, 평균 혈청 PIVKA-II는 846 mAU/mL였다. 혈청 AFP와 PIVKA-II의 특이도를 구하기 위해 설정된 비간세포암, 만성 간 질환 환자수는 총 267명으로 평균 혈청 AFP는 14.5 ng/mL, 평균 혈청 PIVKA-II는 28 mAU/mL였다(표 1). AFP는 245명의 간세포암 환

자 중 혈청 AFP≥20 ng/mL인 환자수가 119명으로 48.6%의 민감도를 보였고, 267명의 비간세포암 환자 중 AFP<20 ng/mL인 환자수가 217명으로 81.3%의 특이도를 보였다. PIVKA-II의 경우에 PIVKA-II≥40 mAU/mL인 간세포암 환자수는 총 184명으로 75.1%의 민감도를 나타냈고 PIVKA-II<40 mAU/mL인 비간세포암, 만성 간 질환 환자수는 총 253명으로 94.8%의 특이도를 나타내어 AFP보다 높은 민감도(*p*<0.05)와 특이도를 보였다(표 2). PIVKA-II 위양성을 보인 14명 환자들의 평균 혈청 PIVKA-II 수치는 231 mAU/mL (범위 40~2,000 mAU/mL)였고, HBsAg 양성 7명(50%), anti-HCV 양성 3명(21.4%), non-B, non-C 4명(28.6%)이었으며 간경변증은 10명, 만성 간염은 2명, 혈관종과 간내담관암이 각각 1명씩 있었다. 이들 중 추적관찰 동안 3명(21.4%)에서 간세포암이 발생하였다. AFP와 PIVKA-II를 동시에 측정했을 때, 특이도는 AFP 또는 PIVKA-II 단독 측정 때보다 다소 떨어진 77.2% (106명/267명)를 보였으나 민감도는 83.3% (204명/245명)로 향상되었다(표 2). 종양의 크기를 3 cm 기준으로 할 때 3 cm이 넘는 크기의 간세포암에서 AFP와 PIVKA-II는 각각 51.2% (88명/172명), 85.5% (147명/172명)의 민감도(*p*<0.05)를 나타내었고 동시에 측정했을 때는 89.5% (154명/172명)이었

Table 3. Positive rate of AFP and PIVKA-II according to size of HCC

	AFP ≥ 20 ng/mL	PIVKA-II ≥ 40 mAU/mL	AFP ≥ 20 ng/mL or PIVKA-II ≥ 40 mAU/mL	<i>p</i>
Size > 3 cm	88/172 (51.2%)	147/172 (85.5%)	154/172 (89.5%)	<0.05*
Size ≤ 3 cm	31/73 (42.5%)	37/73 (50.7%)	50/73 (68.5%)	<0.05†

*AFP versus PIVKA-II; †combined AFP and PIVKA-II versus AFP or versus PIVKA-II

Table 4. Positive rate for PIVKA-II in relation to AFP levels in patients with HCC > 3 cm

AFP (ng/mL)	Number of patients	PIVKA-II ≥40 mAU/mL
<20	84 (48.8%)	66 (78.6%)
20 ~ <400	39 (22.7%)	34 (87.2%)
≥400	49 (28.5%)	47 (95.9%)
Total	172 (100%)	147 (85.5%)

Table 5. Positive rate for AFP in relation to PIVKA-II levels in patients with HCC > 3 cm

PIVKA-II (mAU/mL)	Number of patients	AFP ≥20 ng/mL
<40	25 (14.5%)	7 (28.0%)
≥40	147 (85.5%)	81 (55.1%)
Total	172 (100%)	88 (51.2%)

Table 6. Positive rate for PIVKA-II in relation to AFP levels in patients with HCC ≤3 cm

AFP (ng/mL)	Number of patients	PIVKA-II ≥40 mAU/mL
<20	42 (57.5%)	19 (45.2%)
20 ~ 400	20 (27.4%)	10 (50.0%)
≥400	11 (15.1%)	8 (72.7%)
Total	172 (100%)	37 (50.7%)

다. 3 cm 이하의 소간세포암에서 AFP, PIVKA-II, 동시 측정의 민감도는 각각 42.5% (31명/73명), 50.7% (37명/73명), 68.5% (50명/73명)로 동시측정시에 단독측정시보다 통계적으로 유의하게 민감도가 향상되었다(표 3). 특히, 3 cm이 넘는 간세포암에서 AFP<20 ng/mL인 84명 중 66명(78.6%)의 환자에서 PIVKA-II 양성이었다(표 4), 3 cm 이하의 소간세포암에서는 AFP<20 ng/mL인 42명 중 19명(45.2%)의 환자에서 PIVKA-II가 양성이었다(표 6). 반면에 3 cm이 넘는 간세포암에서 PIVKA-II <40 mAU/mL인 25명 중 7명(28%)에서만만

AFP 양성이었다(표 5), 3 cm 이하의 소간세포암에서는 PIVKA-II <40 mAU/mL인 36명 중 13명(36.1%)에서 AFP 양성이었다(표 7). 수술적 절제 후 재발 진단을 받은 환자에서 중앙 표지자의 양성률을 보면 AFP는 재발 환자 27명 중 16명에서 양성을 보여 40.7%의 양성율을 보였고, PIVKA-II는 20명에서 양성을 보여 74.1%의 양성율을 나타내었다. 수술 후 12개월 동안 재발이 없으면서 정기적인 PIVKA-II 측정이 가능했던 39명의 환자 중 36명의 환자에서 정상 범위의 PIVKA-II 수치를 보여 재발 진단의 특이도는 92.3%였다.

Table 7. Positive rate for AFP in relation to PIVKA-II levels in patients with HCC ≤3 cm

PIVKA-II (mAU/mL)	Number of patients	AFP ≥20 ng/mL
<40	36 (49.3%)	13 (36.1%)
≥40	37 (50.7%)	18 (48.6%)
Total	73 (100%)	31 (42.5%)

1984년 Liebman 등⁹⁾에 의해 원발성 간세포암 환자의 혈청에서 PIVKA-II의 농도가 상승한다는 보고 이후, 간세포암 진단에서 PIVKA-II가 AFP와 상호 보조적으로 유용한 종양 표지자로 사용될 수 있다는 여러 연구가 있었다. PIVKA-II는 비타민 K 결핍이나 길항제 존재시에 프로트롬빈의 carboxylation에 장애가 생겨 생성되는 비정상적인 프로트롬빈으로서 간세포암에서 특이적으로 상승한다는 것이 알려진 이후 일본에서 종양 표지자로 널리 인정되고 있으며 아직까지 간세포암에서 상승하는 기전은 알려져 있지 않다¹⁰⁾. 특히, PIVKA-II는 특이도가 높고 간세포암에서 AFP와는 무관하게 독립적으로 상승한다는 점이 종양 표지자로서의 장점이다. 지금까지 AFP가 간세포암의 종양 표지자로 가장 널리 사용되고 있지만, 진행성 간세포암에서도 민감도가 50~60%로 그다지 높지 않고 분화도가 좋은 간세포암에서는 민감도가 20~30%에 불과하며, 간염의 악화나 간경변증과 같은 양성 간 질환에서도 상승하여 특이도가 낮다는 단점을 가지고 있다³⁾. 따라서 최근에는 간세포암이 의심되는 경우 AFP와 PIVKA-II를 동시에 측정하여 민감도를 높이는 노력이 있다. 본 연구에서도 AFP와 PIVKA-II를 단독으로 측정할 때 민감도는 각각 48.6%, 75.1%인 반면에 동시에 측정할 때는 83.3%로 향상됨을 확인할 수 있었다. 보고자마다 차이가 있으나 한 등²⁾의 연구에서 AFP의 민감도는 20 ng/mL을 기준값으로 했을 때 65.8%였고, 윤 등³⁾의 연구에서는 40%였다. 본 연구에서 AFP의 민감도가 48%로 다소 낮은 이유로는 우선적으로 검사한 혈청 AFP 수치가 낮아서 PIVKA-II를 검사한 환자들이 상당수 포함되어 있기 때문으로 추측할 수 있다. 한편, 본 연구에서 63%의 환자에서 수술적 치료가 가능했다는 것은 간세포암의 병기가 비교적 낮은 환자들이 많이 포함되어 있다는 것이고, 이 점 또한 AFP의 민감도를 낮추는 요인이 되었을 것이다. 변 등¹¹⁾은

PIVKA-II의 특이도를 89.5%로 보고하였고, 김 등¹²⁾은 76.5%, 윤 등³⁾은 93%로 보고한 바 있다. 본 연구에서도 PIVKA-II의 특이도는 94.8%로 AFP의 81.3%보다 높은 결과를 나타냈다. PIVKA-II에 위양성을 보인 14명의 환자들 중 3명의 환자에서 추적관찰 동안 간세포암이 발생하였는데, 이는 PIVKA-II가 높지만 영상학적 검사상 종괴가 관찰되지 않는 환자에서 추후에 간세포암 발생의 위험이 비교적 높으므로 세밀한 추적검사를 통해 조기에 진단하는 것이 중요할 것을 시사한다. Sensitive enzyme immunoassay 방법에 따른 새로운 측정법의 개발로 민감도가 향상되어 혈청 PIVKA-II는 기존의 검사법에서 진단이 어려웠던 작은 크기의 간세포암의 진단에도 유용하여, Fumio 등⁸⁾은 3 cm 이하의 소간세포암 환자 36명 중 10명에서 양성을 보여 27.8%의 양성율을 보고하였다. 또한, Yuhsaku 등¹³⁾의 연구에서는 크기가 2 cm 이하이면서 고분화도(well-differentiated)의 간세포암에서 AFP는 25%의 민감도를 PIVKA-II는 58%의 민감도를 보였다. 본 연구에서도 3 cm 이하의 종양에서 혈청 AFP의 민감도는 42.5% (31명/73명)였고, PIVKA-II의 민감도는 50.7% (37명/73명)였다. 소간세포암에서도 AFP와 PIVKA-II를 동시에 측정했을 때 민감도는 68.5% (50명/73명)로 AFP 또는 PIVKA-II의 단독측정시보다 통계적으로 유의하게 향상됨을 알 수 있었다. 특히, 3 cm 이하의 간세포암이면서 AFP 수치가 20 ng/mL 미만인 49명 환자 중 19명(45.2%)에서 PIVKA-II 양성을 보여 소간세포암 진단에서의 PIVKA-II의 유용성을 확인하였다. Cui 등¹⁴⁾은 간세포암의 크기가 클수록 PIVKA-II의 수치가 높다는 보고를 했는데, 본 연구에서 3 cm 초과와 이하 크기의 종양에서의 PIVKA-II 양성율은 각각 85.5%, 50.7%를 보여 간접적으로 종양 크기와 PIVKA-II와의 상관성을 알 수 있었다.

PIVKA-II는 간세포암의 진단뿐 아니라 치료효과와 판정에도 유용한 것으로 알려져 있는데, 윤 등³⁾은 간세포암의 치료 후 영상학적 치료반응과 PIVKA-II의 감소폭

을 비교한 결과 높은 일치도를 보인다고 하였다. 간세포암의 종양생물학적 특성과 PIVKA-II와의 관련성을 규명한 연구를 보면, 절제된 간세포암 조직에서 PIVKA-II에 대한 면역조직화학염색을 시행했을 때 혈관침윤이 있거나 진행된 병기일수록 종양세포 내에서 PIVKA-II의 발현율이 높아 이 종양 표지자가 간세포암의 진행과 관련이 있음을 보였고, 예후인자로서의 가능성을 제시하였으며¹⁵⁾, Nanashima 등¹⁶⁾은 간 절제술을 시행 받은 환자에서 수술 전 AFP 대신 PIVKA-II 수치를 적용한 변형된 CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) 병기를 이용하였을 때, 예후를 더 정확히 예측할 수 있다고 하였다. 이 밖에도 병리조직학적 소견과 종양 표지자와의 관련성에 관한 연구를 보면, 괴상형(massive type)의 종괴, 간내 전이, 간문맥 혈전 등의 소견이 있을 때 PIVKA-II의 양성율이 높아서 PIVKA-II가 종양생물학적으로 더욱 악성인 간세포암과 관련이 있음을 유추할 수 있다¹⁷⁾.

본 연구에서 수술적 절제 후 재발된 27명의 환자를 대상으로 종양표지자의 상승여부를 보았을 때, AFP는 16명에서 양성을 보여 간세포암의 재발 진단에 있어 40.7%의 민감도를 보인 반면, PIVKA-II는 20명에서 양성으로 74.1%의 높은 민감도를 나타냈다. 또한, 진단시 PIVKA-II 양성으로 수술 후 12개월 이상 정기적으로 추적 혈청 검사가 가능했던 32명의 환자 중에서 재발 소견 없이 PIVKA-II 양성을 보인 환자는 3명에 불과해 재발 진단에서 PIVKA-II는 90.6%의 높은 특이도를 보였다.

결론적으로 PIVKA-II는 지금까지 알려진 바와 같이 간세포암에 대하여 특이도가 높고 특히 소간세포암에 대해서도 AFP보다 높은 민감도를 보임을 알 수 있었다. 뿐만 아니라, 수술적 절제술을 시행 받은 환자에서도 PIVKA-II는 재발시 비교적 높은 민감도를 나타냄으로써 PIVKA-II의 상승이 재발 예측의 표지자 역할을 할 수 있음을 알 수 있었다.

: 간세포암의 진단에 현재까지 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP)이 가장 널리 쓰이는 종양 표지자이지만 진행된 간세포암에서도 민감도가 60~70%로 높지 않고 특히, 만성 간 질환의 급성 악화에서도 수치가 상승하여 특이도가 낮다는 점이 한계점으로 지적되고 있다. 본 연구는 prothrombin-induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)의 간세포암 진단

과 수술적 절제 후 재발판정에 있어서의 유용성을 알아보고자 하였다.

: 2001년 4월부터 2004년 3월까지의 기간동안 수술 또는 조직생검을 통해 간세포암으로 확진된 총 245명의 환자를 대상으로 하였고, 영상학적으로 간세포암의 증거가 없으면서 만성 간염 또는 간경변증을 가진 267명을 대조군으로 하였다.

: AFP와 PIVKA-II의 기준값을 각각 20 ng/mL과 40 mAU/mL로 할 때, 간세포암 진단의 민감도는 각각 48.6% (119/245)와 75.1% (184/245)였고, 특이도는 각각 81.3% (217/267), 94.8% (253/267)였다. 두 종양 표지자를 동시에 사용한 경우, 민감도와 특이도는 각각 83.3% (204/245), 77.2% (206/267)였다. 3 cm 이하의 간세포암 진단에서 AFP, PIVKA-II, AFP+PIVKA-II의 민감도는 각각 42.5% (31/73), 50.7% (37/73), 68.5% (50/73)이었다. 3 cm 이하의 소간세포암에서 AFP < 20 ng/mL인 42명의 환자 중 19명의 환자(45.2%)에서 PIVKA-II ≥ 40 mAU/mL이었다. 수술적 절제 후 재발한 27명의 환자 중 AFP 양성율은 40.7% (16/27)인 반면에 PIVKA-II의 양성율은 74.1% (20/27)이었다.

: PIVKA-II는 소간세포암이나 AFP 상승이 없는 간세포암의 진단에도 유용한 것을 알 수 있었다. 또한, 근치적 절제 후 PIVKA-II의 추적검사는 재발을 예측하는데 유용할 것으로 생각된다.

: 간세포암, PIVKA-II, 종양표지자

REFERENCES

- 1) El-Serag HB, Mason AC. *Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 340:745-750, 1999*
- 2) 한광협, 안상훈, 김동기, 송기준, 정정일, 이관식, 정재복, 전재윤, 문영명, 서 일, 남정모. 간암 고위험군의 조기 진단을 위한 선별검사 (Screening) 방안 수립 및 효과 평가 연구. *대한암학회지 32:1084-1092, 2000*
- 3) 윤영준, 한광협, 김 철, 전재윤, 문영명, 한창훈, 최혜진, 김용수, 한재용, 김현숙. 간세포암종의 진단 및 치료 후 추적 관찰에서 혈청 PIVKA-II의 임상적 효용성. *대한간학회지 8:465-471, 2002*
- 4) Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. *Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. Cancer 64:2117-2120, 1989*
- 5) Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, Lee CS, Wei TC. *Serum alpha-fetoprotein in the*

- early stage of human hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 86:1404-1409, 1984*
- 6) Fujiyama S, Morishita T, Hashiguchi O, Sato T. *Plasma abnormal prothrombin (des gamma-carboxy prothrombin) as a marker of hepatocellular carcinoma. Cancer 61:1621-1628, 1988*
 - 7) Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S, Ashihara H, Hirata R, Tomita K. *Tumor markers in early diagnosis, follow-up and management of patients with hepatocellular carcinoma. Oncology 62(Suppl 1):57-63, 2002*
 - 8) Nomura F, Ishijima M, Kuwa K, Tanaka N, Nakai T, Ohnishi K. *Serum des-gamma-carboxy prothrombin levels determined by a new generation of sensitive immunoassays in patients with small-sized hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 94:650-654, 1999*
 - 9) Lieberman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B. *Des-gamma-carboxy prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 310:1427-1431, 1984*
 - 10) Ishii M, Gama H, Chida N, Ueno Y, Shinzawa H, Takagi T, Toyota T, Takahashi T, Kasukawa R. *Simultaneous measurements of serum alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence for detecting hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 95:1036-1040, 2000*
 - 11) 변병훈, 박영민, 배시현, 최종영, 성광용, 조세현, 한남익, 양진모, 최상욱, 차상복, 정규원, 선희식, 박두호, 김부성. *원발성 간암에서 PIVKA-II 및 Lens culinaris agglutinin-A 반응성 alpha-fetoprotein (AFP-L3)의 임상적 유용성. 대한간학회지 6:205-214, 2000*
 - 12) 김 철, 한광협, 백용환, 송건훈, 정재연, 박정엽, 박영수, 이현용, 전태주, 한재용, 이관식, 전재운, 문영명, 이경률, 김현숙. *간세포암종의 진단에 있어서 자동화 분석기로 측정된 AFP-L3와 PIVKA-II의 임상적 유용성. 대한간학회지 7:467-474, 2001*
 - 13) Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, Suda T, Suzuki Y, Asakura H. *The usefulness of determining des-gamma-carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 82:1643-1648, 1998*
 - 14) Cui R, He J, Zhang F, Wang B, Ding H, Shen H, Li Y, Chen X. *Diagnostic value of protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II) and hepatoma-specific band of serum gamma-glutamyl transferase (GGTII) as hepatocellular carcinoma markers complementary to alpha-fetoprotein. Br J Cancer 88:1878-1882, 2003*
 - 15) Ajisaka H, Shimizu K, Miwa K. *Immunohistochemical study of protein induced by vitamin K absence or antagonist II in hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol 84:89-93, 2003*
 - 16) Nanashima A, Morino S, Yamaguchi H, Tanaka K, Shibasaki S, Tsuji T, Hidaka S, Sawai T, Yasutake T, Nakagoe T. *Modified CLIP using PIVKA-II for evaluating prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol 29:735-742, 2003*
 - 17) Sakon M, Monden M, Gotoh M, Kanai T, Umeshita K, Nakano Y, Mori T, Sakurai M, Wakasa K. *Relationship between pathologic prognostic factors and abnormal levels of des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Am J Surg 163:251-256, 1992*