

甲胎蛋白在原发性肝癌临床诊断中的应用

贾户亮, 刑戌健, 叶青海, 钦伦秀

复旦大学 中山医院肝癌研究所肝外科, 上海 200032

通信作者: 钦伦秀 电话: 021-64041990-3056, 电子邮件: qin.lunxiu@zs-hospital.sh.cn

摘要: **目的** 评价血清甲胎蛋白 (AFP) 在原发性肝癌 (HCC) 临床诊断中的应用及其价值。**方法** 分析 290 例 HCC、48 例肝硬化及 49 例健康体检者血清 AFP 水平, AFP 水平与 HCC 患者肿瘤大小、数目及国际抗癌联合会肝癌 TNM 临床分期之间的关系, 不同诊断阈值下 AFP 水平在 HCC 及肝硬化人群中的诊断灵敏度及特异性。**结果** HCC 患者的血清 AFP 水平显著高于肝硬化患者 ($P = 0.0274$) 和健康体检者 ($P = 0.0001$)。290 例 HCC 患者中, 95 例 (32.8%) 血清 AFP $< 20 \mu\text{g/L}$, 195 例 (67.2%) 血清 AFP $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 。AFP 诊断阈值设定为 $20 \mu\text{g/L}$ 时, 其诊断预测灵敏度为 67.2%, 特异性为 29.2%, 阳性预测准确率为 85.2%, 阴性预测准确率为 12.8%。AFP 诊断阈值设定为 $400 \mu\text{g/L}$ 时, 其诊断预测灵敏度太低 (42.8%) 而无法为临床使用。不同肿瘤大小 ($P = 0.0009$)、TNM 分期 [TNM I 期 vs. TNM III ~ IV 期 ($P = 0.0001$); TNM II 期 vs. TNM III ~ IV 期 ($P = 0.0003$)] 及肿瘤数目 ($P = 0.0001$) HCC 患者血清 AFP 水平显著不同。**结论** AFP 升高对 HCC 诊断具有较强的提示作用, 结合其他影像学诊断用于高危人群筛查及对于 AFP 阳性患者术后随访具有重要作用。

关键词: 甲胎蛋白; 原发性肝癌; 诊断**中图分类号:** R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2008)04-0440-04**DOI:**10.3881/j.issn.1000-503X.2008.04.016

Application of Alpha-fetoprotein in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

JIA Hu-liang, XING Xu-jian, YE Qing-hai, QIN Lun-xiu

Department of Liver Surgery, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: QIN Lun-xiu Tel: 021-64041990-3056, E-mail: qin.lunxiu@zs-hospital.sh.cn

ABSTRACT: Objective To evaluate the usefulness of serum alpha-fetoprotein (AFP) in clinical diagnosis and screening for hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** Totally 290 HCC patients, 48 liver cirrhosis patients, and 49 healthy subjects were enrolled in this study. Serum AFP analysis was performed to investigate the correlation between the serum AFP level in HCC and the clinical or biochemical parameters of the disease, which included the size and number of tumor and the TNM stage. Sensitivities and specificities of AFP in HCC prediction at different cut-off levels were determined. **Results** The serum AFP level was significantly higher in HCC patients than in liver cirrhosis patients ($P = 0.0274$) and healthy subjects ($P = 0.0001$). Among 290 HCC patients, 95 patients (32.8%) were AFP-negative (AFP $< 20 \mu\text{g/L}$), 195 (67.2%) were AFP-positive (AFP $\geq 20 \mu\text{g/L}$). Sensitivity and specificity of AFP at $20 \mu\text{g/L}$ cut-off was 67.2% and 29.2%, respectively, and the positive and negative predictive value was 85.2% and 12.8%, respectively. Sensitivity of AFP at $400 \mu\text{g/L}$ cut-off was only 42.8%. Serum AFP levels were significantly different among HCC with

different tumor size ($P=0.0009$), tumor number ($P=0.0001$), and TNM stage [TNM I vs. TNM III-IV ($P=0.0001$); TNM II vs. TNM III-IV ($P=0.0003$)]. **Conclusions** Increased serum AFP level is highly suggestive in HCC diagnosis. Combined with other imaging examinations, AFP level can be used for the screening of high risk population and for the follow-up of AFP-positive patients.

Key words: alpha-fetoprotein; hepatocellular carcinoma; diagnosis

Acta Acad Med Sin, 2008, 30(4): 440-443

原发性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 近年的发病率呈逐渐上升趋势^[1-3]。HCC 预后差, 5 年生存率小于 5%, 全球每年约有 59.8 万人死于 HCC^[4]。从 20 世纪 90 年代起, 因 HCC 死亡人数在世界恶性肿瘤死亡人数中位列第三, 我国 HCC 是位列第二的癌症“杀手”, 每年死亡人数占世界 HCC 死亡人数的一半以上^[5,6]。肝癌预后差的原因之一是多数患者未能早期发现和早期诊断, 不同阶段的 HCC 治疗效果和预后有明显差异^[7-11]。因此, 早期发现、早期诊断和早期治疗是提高 HCC 患者生存和预后的重要因素。

甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 是目前临床唯一广泛使用的 HCC 诊断血清标记物, AFP 用于肝癌高危人群的普查和筛查, 使部分患者的术后生存期和预后有了显著的提高。本研究通过对不同人群血清 AFP 水平及 AFP 与肝癌患者临床特征之间的关系进行分析, 探讨 AFP 在肝癌临床诊断中的应用及价值, 从而对 AFP 在 HCC 患者中的分布及其特点有更好的认识, 进一步提高 HCC 的早期诊断率和诊断准确率。

对象和方法

对象 选取 2002 年 8 月~2003 年 11 月我院肝外科收治的 HCC 患者 290 例, 其中男性 254 例 (87.6%)、女性 36 例 (12.4%); 年龄 13~83 岁, 平均 (50.17±11.01) 岁。我院消化科收治的肝硬化患者 48 例, 其中男性 34 例 (70.8%)、女性 14 例 (29.2%); 年龄 26~76 岁, 平均 (52.23±10.26) 岁。我院体检中心体检的健康体检者 49 例, 其中男性 33 例 (67.3%)、女性 16 例 (32.7%); 年龄 21~62 岁, 平均 (38.71±10.23) 岁。

方法 分析 HCC 患者、肝硬化及健康体检者血清 AFP 水平; 分析不同阈值下 AFP 在 HCC 和肝硬化人群中的诊断灵敏度和特异度; 分析不同大小肿瘤、不同肿瘤数目及不同国际抗癌联合会肝癌 TNM 临床

分期 HCC 患者血清 AFP 水平。

统计学处理 使用 Graphpad prism 4 软件进行数据分析, 包括 *U* 检验、方差分析等。 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性。

结果

不同人群 AFP 水平 HCC 患者血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 158.2 (10.5, 1 597) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 1~60 500 $\mu\text{g/L}$ 。肝硬化患者血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 45.24 (19.4, 237.3) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 2.2~2 010 $\mu\text{g/L}$ 。健康体检者血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 4.9 (1.5, 8.7) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 0~30.2 $\mu\text{g/L}$ 。HCC 患者与肝硬化患者 ($P=0.0274$)、HCC 患者与健康体检者 ($P=0.0001$)、肝硬化患者与健康体检者 ($P=0.0001$) 之间血清 AFP 水平差异均有显著性。

不同诊断阈值时 AFP 在 HCC 和肝硬化患者中的诊断预测灵敏度和特异性 AFP 诊断阈值设定为 20 $\mu\text{g/L}$ 时, HCC 患者中 195 例 (67.2%) 诊断预测为阳性, 95 例 (32.8%) 诊断预测为阴性; 肝硬化患者中 14 例 (29.2%) 诊断预测为阴性, 34 例 (70.8%) 诊断预测为阳性。诊断预测灵敏度为 67.2%, 特异性为 29.2%, 阳性预测准确率为 85.2%, 阴性预测准确率为 12.8%。当 AFP 诊断阈值设定为 400 $\mu\text{g/L}$ 时, HCC 患者中 124 例 (42.8%) 诊断预测为阳性, 166 例 (57.2%) 诊断预测为阴性; 肝硬化患者中 43 例 (89.6%) 诊断预测为阴性, 5 例 (10.4%) 诊断预测为阳性。诊断预测灵敏度为 42.8%, 特异性为 89.6%, 阳性预测准确率为 96.1%, 阴性预测准确率为 20.6%。

不同肿瘤大小 HCC 患者血清 AFP 水平 将 HCC 患者按照肿瘤大小分为肿瘤 ≤ 5 cm 和肿瘤 > 5 cm 两组, 肿瘤 ≤ 5 cm 患者 (177 例, 61%) 血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 98.1

(11.75, 1 019) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 1.04 ~ 25 530 $\mu\text{g/L}$ 。肿瘤 > 5 cm 患者 (113 例, 39%) 血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 589.4 (9.215, 3 568) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 1 ~ 60 500 $\mu\text{g/L}$ 。两组血清 AFP 水平差异具有显著性 ($P=0.0009$)。

不同肿瘤数目 HCC 患者血清 AFP 水平 将 HCC 患者按照肿瘤数目不同分为单发和多发两组, 单发肿瘤患者 (225 例, 77.6%) 血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 98.9 (6.99, 1 228) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 1 ~ 60 500 $\mu\text{g/L}$ 。多发肿瘤患者 (65 例, 22.4%) 血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 1 120 (46.04, 2 063) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 2.35 ~ 60 500 $\mu\text{g/L}$ 。不同肿瘤数目 HCC 患者血清 AFP 水平差异具有显著性 ($P=0.0001$)。

不同 TNM 分期 HCC 患者血清 AFP 水平 依据 TNM 分期将 HCC 患者分为 3 组, TNM I 期患者 (119 例, 41%) 血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 64.3 (6.5, 794.2) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 1.04 ~ 31 420 $\mu\text{g/L}$ 。TNM II 期患者 (104 例, 35.9%) 血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 112.4 (8.14, 1 484) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 1.04 ~ 60 500 $\mu\text{g/L}$ 。TNM III 和 IV 期患者 (67 例, 23.1%) 血清 AFP 水平中位数 (25% 和 75% 位数) 为 1 363 (29.27, 6 375) $\mu\text{g/L}$, 分布范围为 1 ~ 60 500 $\mu\text{g/L}$ 。TNM I 期和 II 期 HCC 患者血清 AFP 水平差异无显著性 ($P=0.1033$), 而 TNM I 期和 TNM III ~ IV 期 ($P=0.0001$) 以及 TNM II 期和 TNM III ~ IV 期 ($P=0.0003$) HCC 患者血清 AFP 水平差异具有显著性。

讨 论

HCC 患者血清 AFP 水平显著高于肝硬化患者和健康体检者, 肝硬化患者血清 AFP 水平又显著高于健康体检者。因此, AFP 水平升高对 HCC 的诊断具有重要价值。当遇到 AFP 升高的患者时, 应注意 HCC 与肝硬化的鉴别。对患者血清 AFP 水平进行动态观察显示: 慢性肝炎肝硬化患者血清 AFP 水平的升高多为一过性升高或呈反复波动性, 而 HCC 患者血清 AFP 升高多为稳定持续性升高^[12], 必要时结合影像学检查鉴别。此外, 血清 AFP 水平升高还可见于妊娠、慢性活动性肝炎、生殖系肿瘤、畸胎瘤、其他消化系肿瘤以及转移性肝癌等, 亦应注意鉴别。

临床应用 AFP 作为 HCC 肿瘤标记物时, 常遇到

诊断阈值设定的问题。当使用 20 $\mu\text{g/L}$ 作为诊断阈值时, 其诊断预测灵敏度较高 (67.2%), 但特异性低 (29.2%)。而以 400 $\mu\text{g/L}$ 作为诊断阈值时, 其诊断预测特异性提高明显 (89.6%), 但同时灵敏度却明显降低 (42.8%)。为了提高诊断灵敏度, 现在临床应用时多以 20 $\mu\text{g/L}$ 作为诊断阈值, 与其他影像学检查一起用于高危人群筛查, 起到了较好的效果。然而即使用 20 $\mu\text{g/L}$ 作为诊断阈值, HCC 患者中仍有 30% ~ 40% 为 AFP 阴性 (AFP < 20 $\mu\text{g/L}$)。因此, 临床实践中不能以 AFP 升高作为诊断 HCC 唯一标准, 血清 AFP 升高不代表一定是 HCC, 而血清 AFP 阴性不能排除 HCC。除作为临床诊断标记物外, AFP 可以作为术后复发及转移监测指标。对于接受根治性手术治疗的 AFP 阳性肝癌, 一定时期内 AFP 应降至阴性。如果出现术后复发或转移, 可以出现 AFP 再次升高。但应注意, 一定比例的原 AFP 阳性 HCC 患者复发时也可以表现为 AFP 阴性, 而 AFP 阴性 HCC 患者复发时可以是 AFP 阳性。因此术后监测时应当结合影像学检查。

对不同大小肿瘤 HCC 患者血清 AFP 水平进行分析显示 AFP 水平的高低与肿瘤大小相关, AFP 水平可以在一定程度上反映肿瘤的大小。同时 AFP 水平与肿瘤数目相关, 多肿瘤结节的 HCC 患者血清 AFP 水平高于单肿瘤结节 HCC 患者。对不同 TNM 分期 HCC 患者血清 AFP 水平分析显示 TNM III ~ IV 期的患者血清 AFP 水平高于 I 期和 II 期患者。提示 AFP 水平可以反映病期的早晚。但小肝癌、早期肝癌 AFP 水平较低, 因此 AFP 对小肝癌、早期肝癌的诊断预测灵敏度低, 不是一个好的早期诊断指标, 有必要对新的肝癌诊断标记物进行研究, 与 AFP 一起应用, 提高 HCC, 尤其是 AFP 阴性肝癌、小肝癌及早期肝癌的诊断准确率和早期诊断率, 从而提高 HCC 的预后。

综上, AFP 在 HCC 临床诊断中具有重要价值, 但对其要有综合和客观的认识和评价, 这是发挥其临床诊断价值的重要前提。

参 考 文 献

- [1] Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, *et al.* Increase in primary liver cancer in the UK, 1979-94 [J]. *Lancet*, 1997, 350(9085):1142-1143.
- [2] Deuffic S, Poynard T, Buffat L, *et al.* Trends in primary

- liver cancer [J]. *Lancet*, 1998, 351(9097):214-215.
- [3] El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(10):745-750.
- [4] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2):74-108.
- [5] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 1999, 49(1):33-64.
- [6] Yang L, Parkin DM, Ferlay J, *et al.* Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005 [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14(1):243-250.
- [7] Zhou XD, Tang ZY, Yang BH, *et al.* Experience of 1000 patients who underwent hepatectomy for small hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2001, 91(8):1479-1486.
- [8] Yamamoto J, Okada S, Shimada K, *et al.* Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection [J]. *Hepatology*, 2001, 34(4 Pt 1):707-713.
- [9] Poon RT, Fan ST, Lo CM, *et al.* Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation [J]. *Ann Surg*, 2002, 235(3):373-382.
- [10] Yuen MF, Cheng CC, Laufer JJ, *et al.* Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience [J]. *Hepatology*, 2000, 31(2):330-335.
- [11] Tang ZY. Hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(Suppl):G1-G7.
- [12] 孙敏, 刘涛, 孙波. 慢性乙型肝炎患者血清 AFP 动态监测临床意义 [J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(28):3858-3859.

(2008-05-14 收稿)