

## Efficacy of Serum PIVKA-II in the Diagnosis and Follow-up after Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Sang-Hee Lee, Gum-Gyoung Gu, Tae-Jin Han,  
Byung-Yoon Paik, Sail Chun and Won-Ki Min

Department of Laboratory Medicine, Ulsan University College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea

It is a very important diagnosis and evaluation of Hepatocellular carcinoma (HCC) in Korea where hepatitis B-virus is endemic. Protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II) appears to be a useful tumor marker. This study was purposed to investigate usefulness of PIVKA-II in the diagnosis and follow-up after treatment of HCC. A total of 418 patients were included in 187 patients (44.7%) of HCC, 83 patients (19.9%) of liver cirrhosis, 74 patients (17.7%) of chronic hepatitis and 74 patients (17.7%) of other liver diseases with serum PIVKA-II levels by Hicatch PIVKA-II kit. PIVKA-II level were analysed for difference of groups and the comparison of treatment responses. The sensitivity and specificity of PIVKA-II in the diagnosis of HCC were 80.2%, 87.0% at the cut-off value of 40 mAU/mL. There were statistically significant difference between the HCC and other groups ( $p < 0.001$ ), before and after PIVKA-II levels after treatment in HCC ( $p < 0.001$ ). PIVKA-II can be used as a useful tumor marker for patients with HCC, especially early diagnosis in high risk groups, treatment response assesment and monitoring of recurrence.

**Key Words** : PIVKA-II, Hepatocellular carcinoma, Liver cirrhosis, Chronic hepatitis

### 서론

간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC)은 예후가 불량한 암으로, 만성간염과 간경화가 주요한 원인이다. 실제 만성 간염의 20~30%는 간경화로 진행이 되고, 이 중 연간 약 3.0~6.5%는 간암으로의 빠른 진행을 보인다(보건복지부, 2003). 우리나라는 B형 간염의 유병률이 높아 이로 인한 간세포암의 발병 및 사망률이 매우 높은 지역이다. 따라서, 만성 간염 환자나 간경화 환자 등의 고위험군에서의 간암의 조기 진단은 임상적으로 매우 중요하다(Okuda, 1980). 간세포암은 조직 검사를 통해서 확진이 되나 임상적으로 초음

파, CT, MRI, 혈관 촬영 등과 같은 영상적 진단 방법을 병행한다. 최근 영상적 진단의 발전으로 간 내의 1 cm 이하의 작은 종괴 및 종괴의 혈류를 확인할 수 있을 뿐 아니라 전암병변과 조기간암의 감별도 어느 정도 가능하다. 그러나, 조기 진단을 위한 이런 영상적 진단의 적용은 간암이 의심되는 경우 보다 단계적 정밀 검사에 바람직하고, 환자에게 불필요한 의료비 부담 및 정신적 부담으로 인해, 광범위한 선별 검사의 적용을 위한 보다 간편한 진단법이 필요하다.

간암이 진단된 환자의 치료 후에 치료 효과와 재발 여부를 판정하는 데 있어서 CT나 MRI 등이 사용되고 있다. 그러나, 간암세포의 존재가 영상에 나타나기 전인 subclinical stage에 해당되는 경우이거나 영상적으로 종양이 비종양 부위와 동질성을 갖거나 반복 치료를 받은 경우에는 간암세포의 존재에도 불구하고 영상적 진단기술에서는 잔존 간암의 확인이 어려워 치료결과에 대한 오판을 할 수 있다. 이런 경우 다른 방사선학적 검사를 시행하거나 일정 기간을 두고 반복적 검사를 통해 진단을 시행하는데 이 역시 환자에게 정신적, 경제적 부담을 줄 수 있다. 따라서 보다 간편한 방

Corresponding Author : Lee, Sang-Hee, Department of Laboratory Medicine, Ulsan University College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul 138-736, Korea  
Tel: 02-3010-4451 E-mail: shyi47@nate.com

Received : 8 NOV 2011

Return for modification : 2 DEC 2011

Accepted : 8 DEC 2011

법으로 간암의 조기진단과 간암 치료 효과 및 재발을 확인하는 방법으로 복부초음파 검사와 alpha-fetoprotein(AFP), prothrombin Induced by vitamin K absence-II (PIVKA-II)와 같은 혈청종양표지자 검사를 상호 보완적으로 시행하고 있다.

기존의 혈청 종양 표지자 중 AFP는 진행성 간암에서 민감도가 50~60%, 3 cm 이하의 소간암에서는 20~30%(Chen 등, 1982)로 충분하지 못하며 알코올성 간염, 바이러스성 간염 및 간경변증과 같은 양성 간질환에서도 증가되는 경우가 많아 간세포암종의 조기진단에 한계가 있었다(한 등, 2000; 김 등, 2001; 한 등, 2001; 안 등, 2001). 1984년 Lieberman 등(1984)은 다클론항체를 이용하여 간암에 특이적인 PIVKA-II를 측정하였고, 최근 단클론 항체를 이용한 효소면역측정법의 개발로 인해 검사의 특이도와 편리성이 향상되어, 예민도가 우수한 검사법으로 상용화되고 있다(Okuda 등, 2000; Sherman, 2001; Kim 등, 2006). 또한, 기기의 자동화로 이어져, 신속 정확한 진단의 보조적 인자로 각광받고 있다. 이에 혈청 PIVKA-II의 간세포암의 진단과 치료 후 추적 관찰에서의 혈청 PIVKA-II 측정 검사의 유용성을 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

2010년 8월 2일부터 7일까지 PIVKA-II 검사를 의뢰한 환자 중, 간 질환으로 진단 받은 418명으로 남자 327명, 여자 91명을 대상으로 하였다. 환자의 구성은 3 cm 이하의 소세포암 16명을 포함하여 조직검사와 영상학적 검사 및 수술을 통해 간세포암으로 확진한 187명과 간경화 83명, 만성간염 74명, 기타 간질환이 74명이었다. 대상자의 특성과 각 질환

군들의 혈청 PIVKA-II 수치를 비교를 위하여 two-way 및 one-way ANOVA를 시행하였다.

검사의 민감도와 특이도 및 정확도는 cut off를 40 mAU/mL으로 하여, 간세포암군과 간세포암이 아닌 군의 양성율을 비교하고,  $\chi^2$ -test로 분석하였다.

간세포암의 치료 경과를 관찰하기 위하여, 간세포암 환자 중 간이식 병동과 혈액종양내과에서 간이식 및 절제술, 고주파열치료나 에탄올주입법 등의 치료를 받은 54명을 대상으로 치료 전후의 PIVKA-II 수치 차이를 비교를 위하여 t-test를 시행하였다.

혈청 PIVKA-II 측정은 Hicatch PIVKA-II kit (Sanka Junyaku Co, Tokyo, Japan)를 사용하였으며, 통계분석은 SPSS-WIN version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 시행하였다.

## 결 과

### 1. 간세포암 환자군과 다른 질환군에서의 PIVKA-II

대상 환자 418명의 평균나이는  $56.2 \pm 10.0$ (남자  $56.2 \pm 10.3$ , 여자  $56.3 \pm 8.9$ )으로 간세포암, 간경화, 만성간염, 기타 간질환자들의 각 군에서의 성별( $p=0.085$ )과 나이( $p=0.226$ )는 통계적 유의성이 없었다(Table 1). 혈청 PIVKA-II 수치는 간세포암, 간경화, 만성간염, 기타 간질환의 각 군별로  $272.6 \pm 587.9$ ,  $32.3 \pm 87.6$ ,  $24.4 \pm 10.3$ ,  $29.6 \pm 21.2$  (mean  $\pm$  SD) mAU/mL로, 간세포암군에서 다른 군보다 통계적으로 유의하게 높았다( $p < 0.001$ , Table 2). 특히 소간세포암에서도  $98.2 \pm 127.5$ 로 다른 군과 유의한 차이를 보였다. 대상자의 PIVKA-II 수치의 분포는 간세포암군은 높은 쪽까지 분포되어 있으며, 다른 군으로 갈수록 점점

Table 1. Uni-variate analysis of subject by each disease's group.

Risk factor	HCC (n=187)	LC (n=83)	CH (n=74)	Others (n=74)	p-value
Age (Mean $\pm$ SD)	57.8 $\pm$ 7.2	56.1 $\pm$ 9.6	56.4 $\pm$ 8.1	57.3 $\pm$ 11.3	0.226*
Sex (M/F)	163/24	62/21	65/19	47/27	0.085†

Statistical significance was accepted at p-value lower than 0.05

\* Student T test

† Chi-Square test

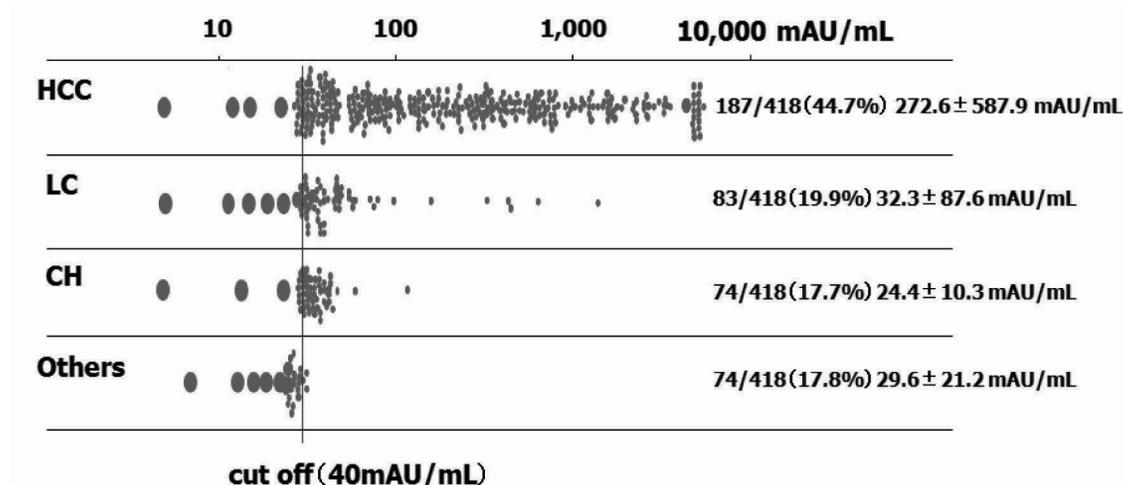
**Table 2.** Serum PIVKA-II levels of subject by each disease's group.

Disease Group	Number of case (%)	PIVKA-II level (Mean±SD)	<i>p</i> -value
HCC (small-HCC)	187 (44.7)	272.6±587.9	
	16 (3.8)	98.2±127.5)	
Liver cirrhosis	83 (19.9)	32.3±87.6	<0.001 †
Chronic hepatitis	74 (17.7)	24.4±10.3	<0.001 †
Others	74 (17.7)	29.6±21.2	<0.001 †

Statistical significance was accepted at *p*-value lower than 0,05

\* One-way ANOVA

† Dunnett t-test



**Fig. 1.** PIVKA-II level of liver diseases by subjects

낮은 쪽으로의 분포를 나타내었다(Fig. 1).

측률은 84.5%로 나타났다.

**2. 간세포암의 진단에 있어서 PIVKA-II의 민감도 및 특이도**

Cut off를 40 mAU/mL으로 하여 민감도와 특이도를 구한 결과는 Table 3과 같다. 전체 418명 중, 간세포암군은 양성 150명(35.9%), 음성 37명(8.9%)인 반면, 간세포암이 아닌 군은 양성 30명(7.2%), 음성 201명(48.1%)으로, 간세포암군에서 통계적으로 유의하게 양성률이 높았다(*p*<0.001). 검사의 민감도는 80.2%, 특이도는 87.0%, 정확도는 84.0%로 나타났다. 간세포암 진단에 관한 양성예측률은 83.3%, 음성예

**3. 간세포암 치료 전과 후의 PIVKA-II 수치의 비교**

간세포암 환자군 중 54명의 치료 전과 후를 비교한 결과, PIVKA-II 수치는 치료 전 328.7±126.2 mAU/mL에서 치료 후 48.4±12.6 (mean±SD) mAU/mL로 통계적으로 유의한 차이가 있었다(*p*<0.001, Table 4, Fig. 2).

**Table 3.** Positive rate by PIVKA-II level in HCC and non-HCC (cut off 40 mAU/mL)

Disease Group	PIVKA-II		Total	p-value
	Positive (%)	Negative (%)		
HCC	150 (35.9)	37 (8.9)	187 (44.7)	<0.001*
non-HCC	30 (7.2)	201 (48.1)	231 (55.3)	
Total	180 (43.1)	238 (56.9)	418 (100.0)	

Statistical significance was accepted at p-value lower than 0,05

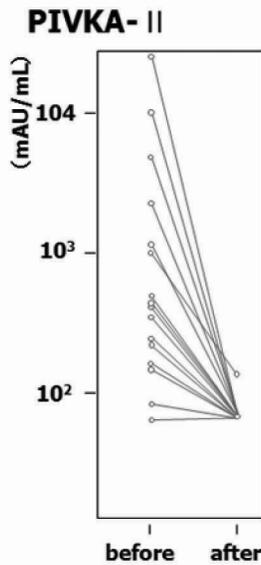
\* Pearson Chi-square test

**Table 4.** Treatment response in 54 patients with HCC.

	No.	Mean±SD	p-value
Before	54	328.7±126.2	<0.001*
After	54	48.4±12.6	

Statistical significance was accepted at p-value lower than 0,05

\* One-pared t-test



**Fig. 2.** PIVKA-II level after treatment

### 고찰

PIVKA-II는 간세포암종 종양세포에서 프로트롬빈 전구 물질이 carboxylation되는 과정의 결함으로 초래되는 단백질로, N-terminus의 10개 glutamic-acid residue의 carbox-

ylation이 안 되어 비정상적인 prothrombin이 만들어짐으로 인해 des-γ-carboxyprothrombin (DCP)으로도 알려져 있다. 이는 응고 기능이 없는 비정상 프로트롬빈으로, vitamin K 결핍 시, 헤파린 등의 항응고제 투여 시, 간의 실질 장애 시 혈청에서 높은 특이도로 존재한다. 1984년 Liebman 등이 간세포암종의 종양 표지자로 처음 기술한 이후, 혈중 PIVKA-II 측정 방법이 꾸준히 개선되며, 최적의 cut off 수치의 연구가 계속되었지만, 최근의 효소면역 측정법의 상용화된 kit의 대부분 40 mAU/mL을 양성 기준점으로 정하고 있다(Okuda 등, 1999; Wang 등, 2005).

PIVKA-II는 기존의 AFP치가 낮은 간세포암 환자에서의 간세포암 진단에 유용한 것으로 보고되었는데(Nakao 등, 1991), 본 연구에서도 민감도 80.2%, 특이도 87.0%로 정확도 84.0%를 나타내었다. 이는 기존의 연구에서의 민감도 66.7~75.1%, 특이도 74.1~94.8%와 유사한 결과로(김 등, 2001; Kim 등, 2005), 간세포암 진단의 AFP의 민감도 48.6%~61.9%, 특이도 61.3%~85.9% 보다 높은 정확도를 나타내었다. 혈청 PIVKA-II는 간세포암종의 진단에서 혈청 AFP와 독립적이며 상호 보완적이다(Fugiyama 등, 1988; Weits 등, 1993). 간세포암을 진단하는 데 있어서 혈청 PIVKA-II가 혈청 AFP 보다 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 및 정확성이 더 우수하지만, 최근에는 두 가지 표지자를 함께 시행하여 간세포암 진단에 활용되고 있다.

본 연구에서, 3 cm 미만의 소간세포암은 간세포암 187명 중 16명으로 10.2%를 차지하였다. 소간세포암의 혈청 PIVKA-II 수치는 98.2±127.5 으로 다른 질환군에 비해 유의한 차이를 보여, 영상 진단에서 여러 한계점이 있는 질환에서의 조기 진단으로 유용할 것으로 생각한다. 기존에 알

려져 있는 소간세포암은 19~48%의 민감도로 전체 간암의 35~90%의 민감도로 보고되고 있으나(Saitoh 등, 1994), 조기 소간세포암의 진단을 위한 혈청 AFP와의 병행 검사의 활용도는 혈청 AFP 검사의 20~30%의 낮은 민감도로 인해 연구가 필요한 실정이다.

혈청 PIVKA-II는 간세포암군에서 다른 질환군에 비해 유의하게 높은 수치를 보이며, 만성간염, 간경화 등의 고위험군에서 간세포암 선별검사로 유용하다고 판단된다. 특히 하계 간경화군 중 높은 쪽에 있는 사례들은 alcoholic liver cirrhosis의 환자로 매우 높은 수치를 보였고, 이들로 인해 간경화군의 표준편차가 87.6으로 높은 수준을 보였다. 이는 실제 alcoholic liver cirrhosis는 중증의 간세포암에 못지 않는 높은 PIVKA-II 수치를 보인다고 알려져 있으며 이를 확인할 수 있었다.

간세포암 환자군의 치료 전과 후의 혈청 PIVKA-II 수치의 비교에서, 간이식 병동과 혈액종양내과에서 간이식 및 절제술, 고주파열치료나 에탄올주입법 등의 치료 후 통계적으로 유의한 수치 감소를 보였다( $p < 0.001$ ). 혈청 PIVKA-II는 간세포암의 진단 뿐 아니라 치료 효과의 판정에도 유용한 것으로 알려져 있다. 간세포암의 치료 후 영상학적 치료 반응과 PIVKA-II의 감소폭을 비교한 연구에서 치료 후 반응과 혈청 PIVKA-II의 감소폭은 일치한 보고가 있고(Yoon 등, 2002), 간 절제술을 시행 받은 환자에서 수술 전 혈청 PIVKA-II 수치를 적용하였을 때, 예후를 더 정확히 예측한 연구의 결과도 있다(Nanashima 등, 2003).

본 연구에서는 B형 간염 유행지역인 우리나라에서 간세포암종의 진단 및 치료 후의 추적 관찰에서의 혈청 PIVKA-II 검사의 유용성을 평가하였다. 혈청 PIVKA-II 검사는 간세포암군에서 다른 질환군에 비해 유의하게 높은 수치를 보였으며, 간세포암 진단에 높은 민감도와 특이도를 나타내었고, 치료 후 유의하게 수치 감소를 보였다. 따라서, 만성간염, 간경화 등의 고위험군에서 간세포암 선별검사로 유용할 뿐 아니라, 소간세포암 등과 같은 영상 진단에서 여러 한계점이 있는 질환에서의 조기 진단으로 유용할 것으로 생각한다. 또한 수술이나 동맥색전술(TACE), 경피적 에탄올 주입술(PEI) 후의 질환의 진행 상태 관찰 및 치료 후 재발 모니터링으로도 매우 유용할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

1. Chen DS, Sheu JC, Sung JU, et al. Small hepatocellular carcinoma: A clinicopathological study in thirteen patients. *Am J Gastroenterol.* 1982, 83:1109-1119.
2. Fugiyama S, Morishita T, Hanshiguchi O, Sato T. Plasma abnormal prothrombin (des- $\gamma$ -carboxy prothrombin) as a marker of hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer.* 1988, 61:1621-1628.
3. Kim DY, Paik YH, Han KH, et al. Usefulness of PIVKA-II for diagnosis and evaluation of recurrence of hepatocellular carcinoma. *Kor J Gastroenterol.* 2005, 69:39-45.
4. Kim J, Ki SS, Lee SD, Han CJ, Kim YC, Park SH, et al. Elevated plasma osteopontin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2006, 101:2051-2059.
5. Liebman HA, Furie EC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum maker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1984, 310:1427-1431.
6. Nakao A, Suzuki Y, Isshiki K, et al. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin (des- $\gamma$ -carboxy prothrombin) in hepatobiliary malignancies and other disease. *Am J Gastroenterol.* 1991, 86:62-66.
7. Nanashima A, Morino S, Yamaguchi H, Tanaka K, Shibasaki S, Tsuji T, Hidaka S, et al. Modified CLIP using PIVKA-II for evaluating prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Sur Oncol.* 2003, 29:735-742.
8. Okuda K. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Am J Cancer.* 1980, 45:2663-2669.
9. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Watanabe K, et al. Measurement of serum levels of des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma by a revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity. *Am J Cancer.* 1999, 85:812-818.
10. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, et al. Serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin measured using the revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity in relation to clinicopathologic features of solitary hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer.* 2000, 88:544-549.
11. Saitoh S, Ikeda K, Koida I, et al. Serum des- $\gamma$ -carboxy prothrombin concentration determined by the avidin-biotin complex method in small hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer.* 1994, 74:2918-2923.
12. Sherman M. Alphafetoprotein: an obituary. *J Hepatol.* 2001, 34:603-605.
13. Wang CS, Lin CL, Lee HC, Chen KY, Chiang MF, Chen HS, et al. Usefulness of serum des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2005, 11:6115-6119.

14. Weits IC, Liebman HA. Des- $\gamma$ -carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: A critical review. *Am J Hepatology*. 1993, 18:990-997.
15. Yoon YJ, Han KH, Kim C, Chon CY, *et al*. Clinical efficacy of serum PIVKA-II in the diagnosis and follow up after treatment of hepatocellular carcinoma. *Kor J Gastroenterol*. 2002, 8:465-471.
16. 김철, 한광협, 백용현, 등. 간세포암종의 진단에 있어서 자동화 분석기로 측정된 AFP-L3와 PIVKA-II의 임상적 유용성. 대한간학회지. 2001, 7:467-474.
17. 보건복지부. 5대 사망 질병의 사회 경제적 비용 수계. 보건복지 포럼. 2003.
18. 안상훈, 한광협, 윤영훈, 등. 한국인에서 간암발생의 위험요인 분석. 대한내과학회지. 2001, 60:123-130.
19. 한광협, 문희용, 김범수, 등. 간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사(Screening) 방안 수립 및 효과 평가 연구. 대한 암학회지. 2000, 32:1084-1092.
20. 한광협, 문희용, 김범수, 등. 원발성 간암환자의 간염 바이러스 감염유형에 따른 임상 양상 및 예후. 대한내과학회지. 2001, 60:22-31.