



中山大学 附属第三医院
THE THIRD AFFILIATED HOSPITAL OF SUN YAT-SEN UNIVERSITY



肝癌早诊三联检 (AFP、AFP-L3%、DCP) 的研究及临床应用

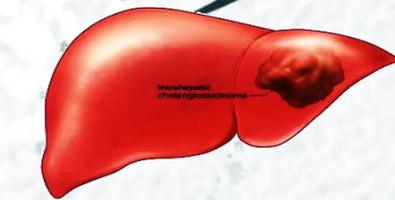
中山大学附属第三医院 胡波教授



01

肝癌流行病学

HCC-流行病学

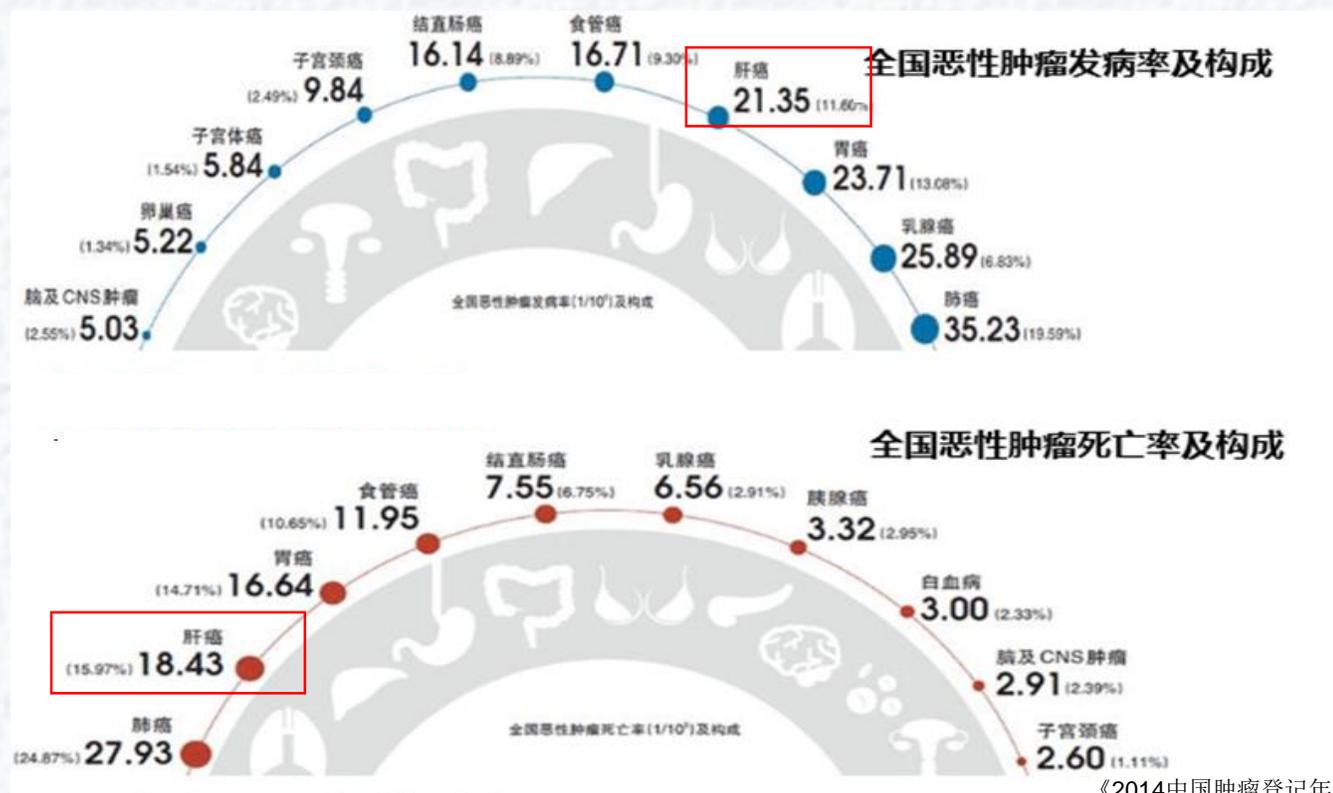


HCC的肝脏

- 肝细胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC)：原发性肝癌中的一种，占90%左右；
- 第四位最常见恶性肿瘤，全球每年发病率超过60万，发展中国家占80%以上；

HCC-中国现状

- 世界肝癌大国，一半以上在中国
- 乙肝相关性肝癌 (HBV-HCC) 占80%以上
- 其他因素导致的肝癌发生率逐年增多



《2014中国肿瘤登记年报》

中国肝癌发生的相关因素

遗传

高发区家族聚集现象

嗜酒

长期饮酒是肝癌的条件因子、抽烟？

饮水污染

沟潭水，硒、笨并蓖、多氯联笨等

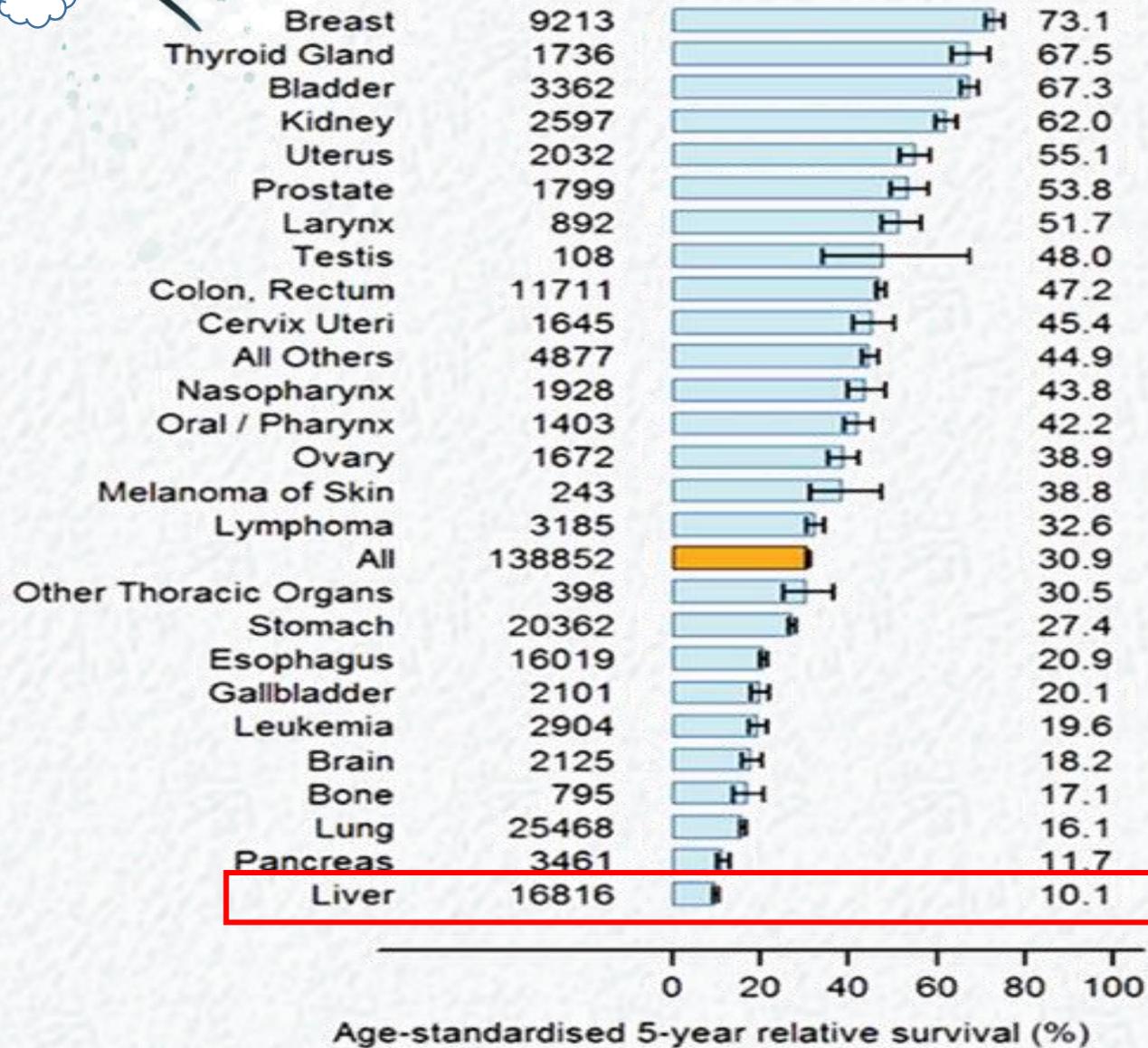
★ 黄曲霉毒素

AFB1的摄入量与肝癌死亡率呈正相关

★ 病毒型肝炎

肝癌血清乙肝标志物阳性高达90%以上
(发达国家丙肝标志物阳性高达70%)

肝癌五年存活率低



肝癌早期诊断率低

早期诊断是降低死亡率的关键

HCC的诊断

HCC症状和体征

腹部包块
上腹部疼痛

恶心
呕吐

黄疸
皮肤瘙痒

体重减轻

发热

腰背部疼痛

HCC诊断

非侵袭性方法

侵袭性方法

血清
标志物

影像学
检查

基因学
检测

组织学
活检

原发性肝癌：诊断标准及目前存在的问题



AASLD & EASL指南：

- ◆ **>2 cm：** 1种影像学方法证实hypervascular的结节
- ◆ **1-2 cm：** 2种影像学方法证实hypervascular的结节

存在的问题：

- ◆ **~ 10%：** >2 cm的结节为 hypovascular 结节（漏诊）
- ◆ **1-2 cm：** 某些hypervascular结节不是HCC（误诊）



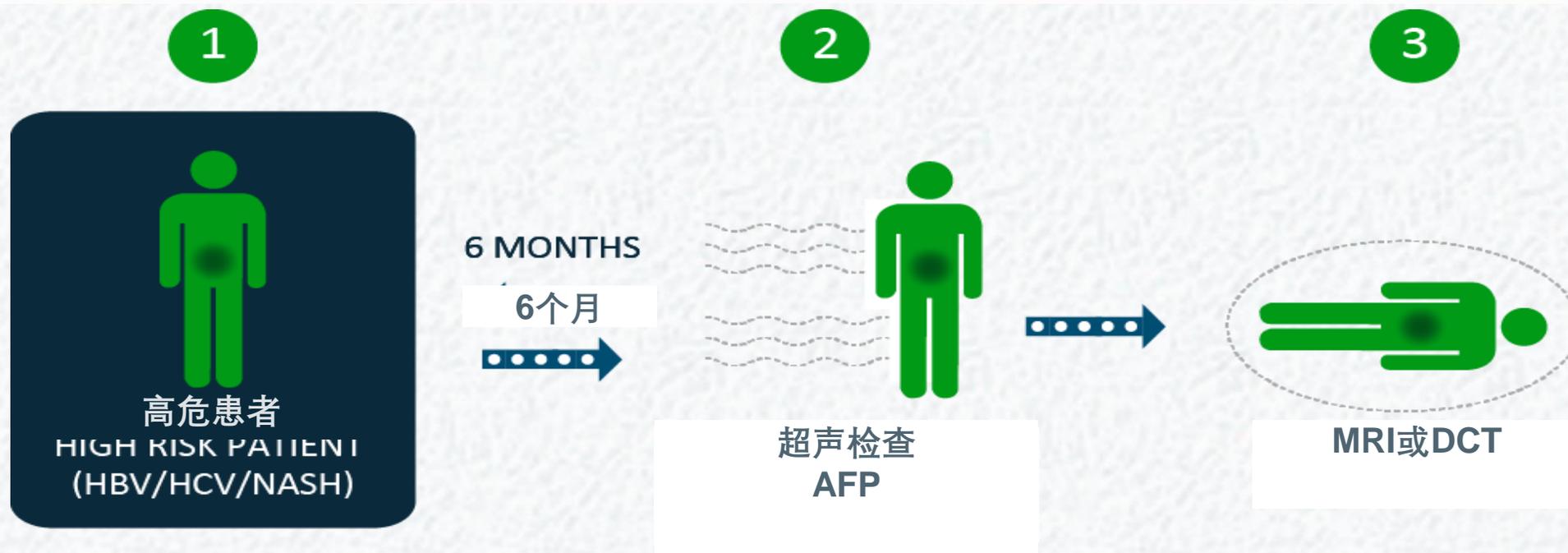
AFP>400 ng/mL

- ◆ **至少30%的早期HCC AFP不高**
- ◆ **约20~50%的慢性肝炎肝硬化AFP高**

对高危人群的筛查

原发性肝癌诊疗规范(2011年版)“高危人群”，每隔6个月进行检查：

- ≥ 40 岁的男性或 ≥ 50 岁女性；
- HBV 和/或HCV 感染，嗜酒，合并糖尿病；
- 肝癌家族史。



AFP是完美的血清指标？

- 目前应用最广泛；
- **敏感度仅为65%左右：** < 2cm的**HCC**，假阴性率可高达40%，且15%-30%的晚期HCC患者甚至不出现AFP水平的升高；
- 特异度不足，在其他疾病中也可能升高，如：
 - ⊕ 睾丸癌，生殖细胞肿瘤，胃癌；病毒性肝炎感染，尤其处于活动期时；
 - ⊕ 怀孕

AFP阴性肝癌：预后差，五年生存率 < 7%

血清学AFP与影像学检查的结合

**AFP阴性的肝癌患者CT、MRI和B超检查诊断率分别为
50.9%、50%、10.4%。**

新型标志物指标

原发性肝癌诊断的其他血清学标志物

原发性肝癌诊疗规范（2011版）

01

诊断肝癌的重要指标和特异性强的肿瘤标记物：**血清AFP及其异质体**，常用于肝癌的普查、早期诊断、术后监测和随访。

其他肝癌的血清血指标：**异常凝血酶原**。



《慢性乙型肝炎防治指南（2015年版）》

02

血清AFP及其异质体是诊断HCC的重要指标；

DCP是诊断HCC的另一个重要指标，可与AFP互为补充。



《原发性肝癌诊疗规范（2017）》

03

血清**甲胎蛋白（AFP）**是当前诊断肝癌常用而又重要的方法。AFP低度升高者，应作动态观察，并与肝功能变化对比分析，有助于诊断。约30%的肝癌病人AFP水平正常，检测**甲胎蛋白异质体**，有助于提高诊断率。

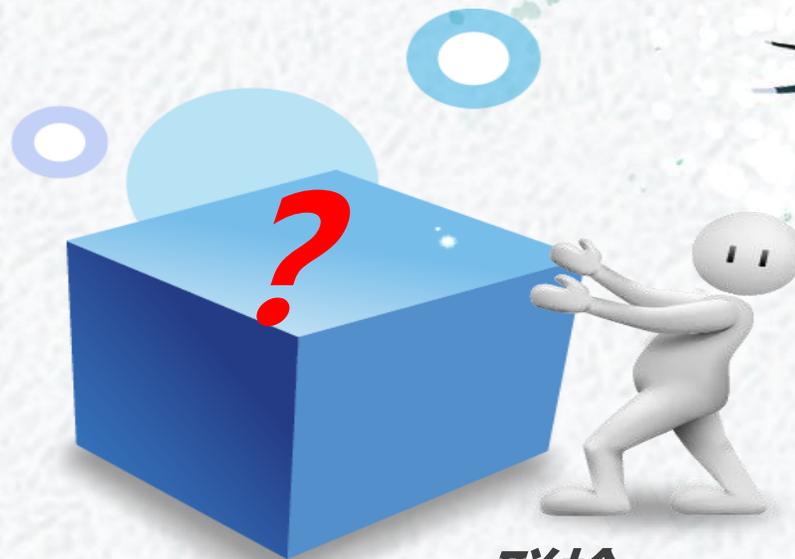
其它常用的肝癌诊断分子标志物：**异常凝血酶原**等。



中华人民共和国
国家卫生和计划生育委员会



其他标志物 (DCP, AFP-L3)



联检



提高肝癌检出率

DCP、AFP-L3在国外应用情况

美国

2005年FDA批准DCP和AFP-L3用于肝癌的预警和预后

日本

《日本肝癌协会肝癌诊疗规范2009年版》中，用于肝细胞癌高危人群筛查，及原发性肝癌的辅助诊断

欧洲及亚太

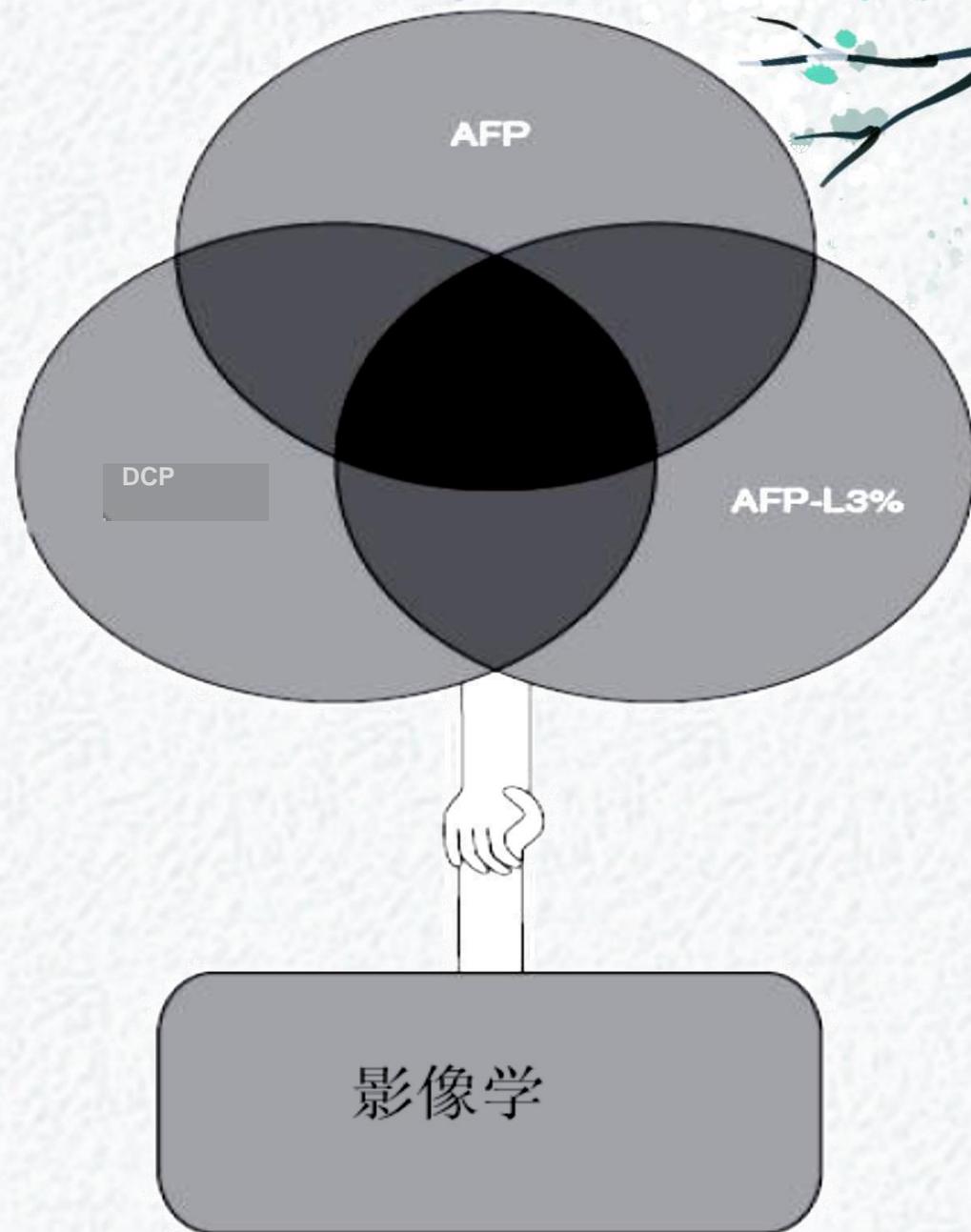
Parameter、APASL和JSH等权威指南及共识都推荐AFP-L3、DCP作为HCC筛查及诊断特异性血清标志物。

目前，DCP检测在日本、美国和韩国为保险适用项目。

- ✓ 肝硬化、慢性肝炎的肝细胞癌筛查：每月一次AFP或DCP
- ✓ 辅助诊断：以确诊肝细胞癌为目的的AFP和DCP可同时检测。
- ✓ 肝细胞癌的治疗效果判定和复发指标：AFP和DCP可同时检测

日本肝病学会推荐：

**对于小肝细胞癌的诊断，推荐使用2种
或以上的肿瘤标记物。**



日本HCC检测方案——定期监测

➤ 极高危人群（乙型或丙型肝炎肝硬化患者）

- ✿ 间隔3至4个月超声检查
- ✿ 间隔3至4个月AFP/DCP/AFP-L3检测
- ✿ 间隔6至12月CT/MRI检查（可选）

➤ 高危人群（慢性乙型、丙型肝炎和非病毒性肝硬化患者）

- ✿ 间隔6个月超声检查
- ✿ 间隔6个月AFP/DCP/AFP-L3检测

The background features a light green, textured surface with numerous darker green splatters of varying sizes scattered across it. In the bottom-left corner, there are black, stylized, branch-like shapes that resemble ink wash painting strokes.

02

肝癌新的血清标志物

甲胎蛋白异质体：AFP-L3

AFP异质体：因细胞特性以及所处的内环境（生理与病理状态）不同，各种糖链加工酶的活力各不相同，合成糖链结构不同的AFP。

□ 根据其与小扁豆凝集素LCA亲和力，可将总AFP分为：

AFP-L1 来源于良性肝细胞

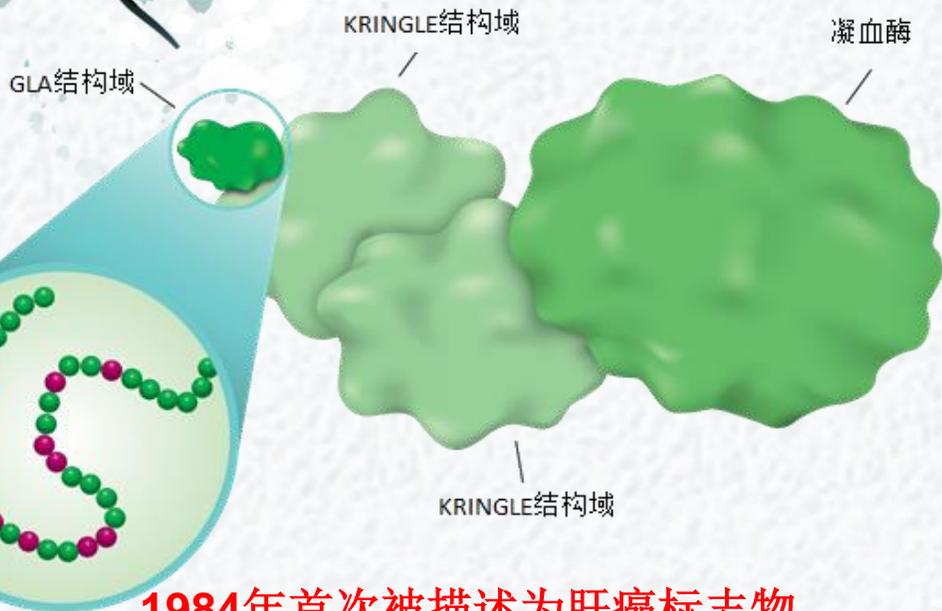
AFP-L2 来源于孕妇

AFP-L3 来源于癌变肝细胞（LCA强结合型）

- **AFP-L3%：对肝癌检测的特异性高达95%以上；**
- **FDA在2005年批准监测AFP-L3%应用于肝癌的预警和预后，并把10%定为阳性。**

维生素K缺乏或拮抗剂II诱导的蛋白

PROTEIN INDUCED BY VITAMIN K ABSENCE OR ANTAGONIST II

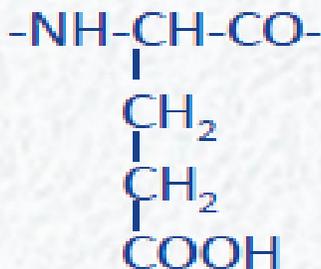


DCP (或PIVKA-II)

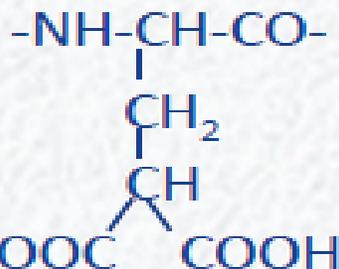
- ◆ 脱- γ -羧基凝血酶原，凝血酶原的一种异常形式。
- ◆ \uparrow ，发生HCC的风险较高。
- ◆ \uparrow 的其他原因：维生素K缺乏或使用一些抗血栓治疗药物 (如华法林)

肝细胞内

凝血酶原前体



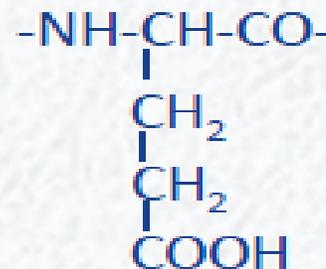
正常凝血酶原



10个 γ 羧基谷氨酸残基



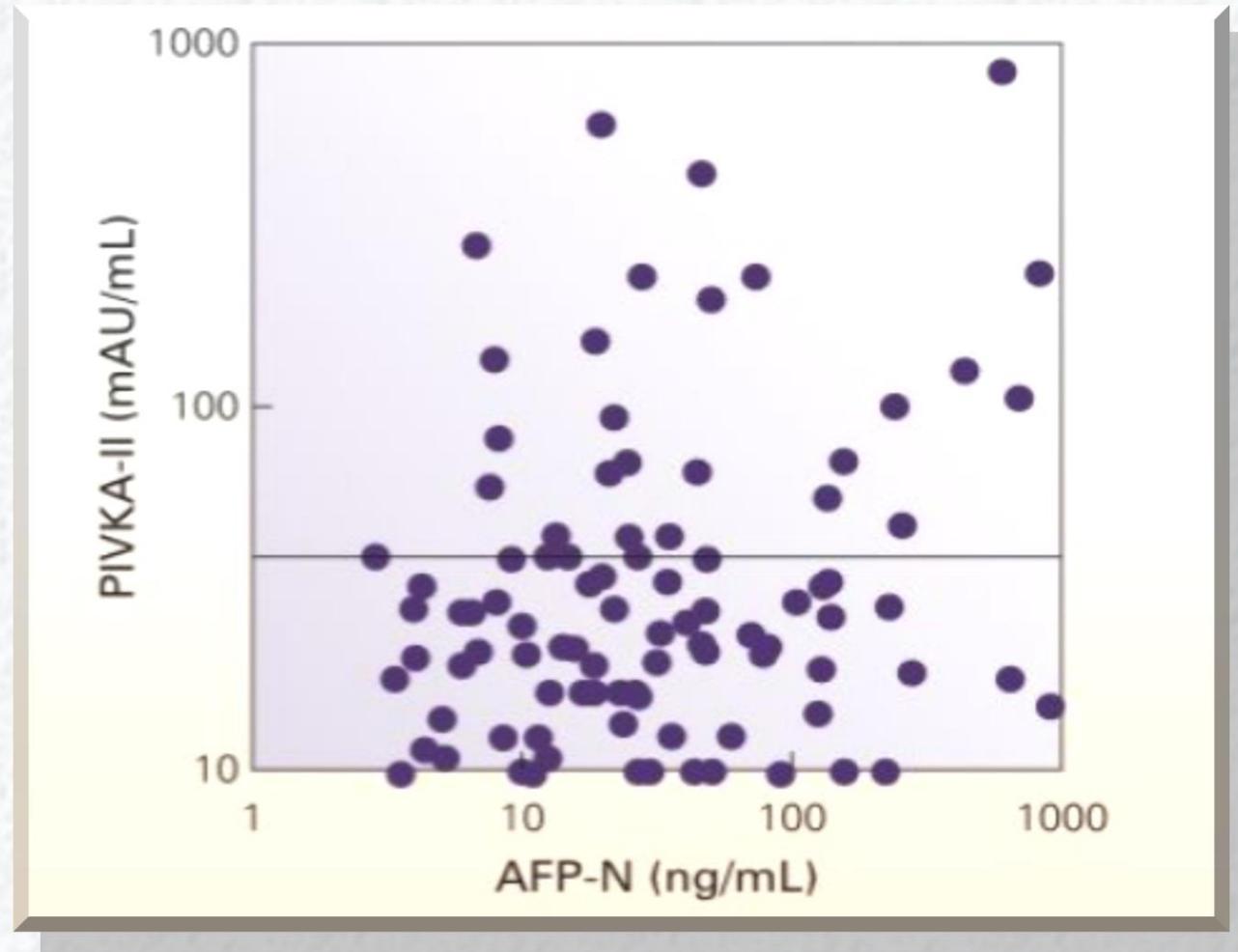
异常凝血酶原



8 PIVKA-II

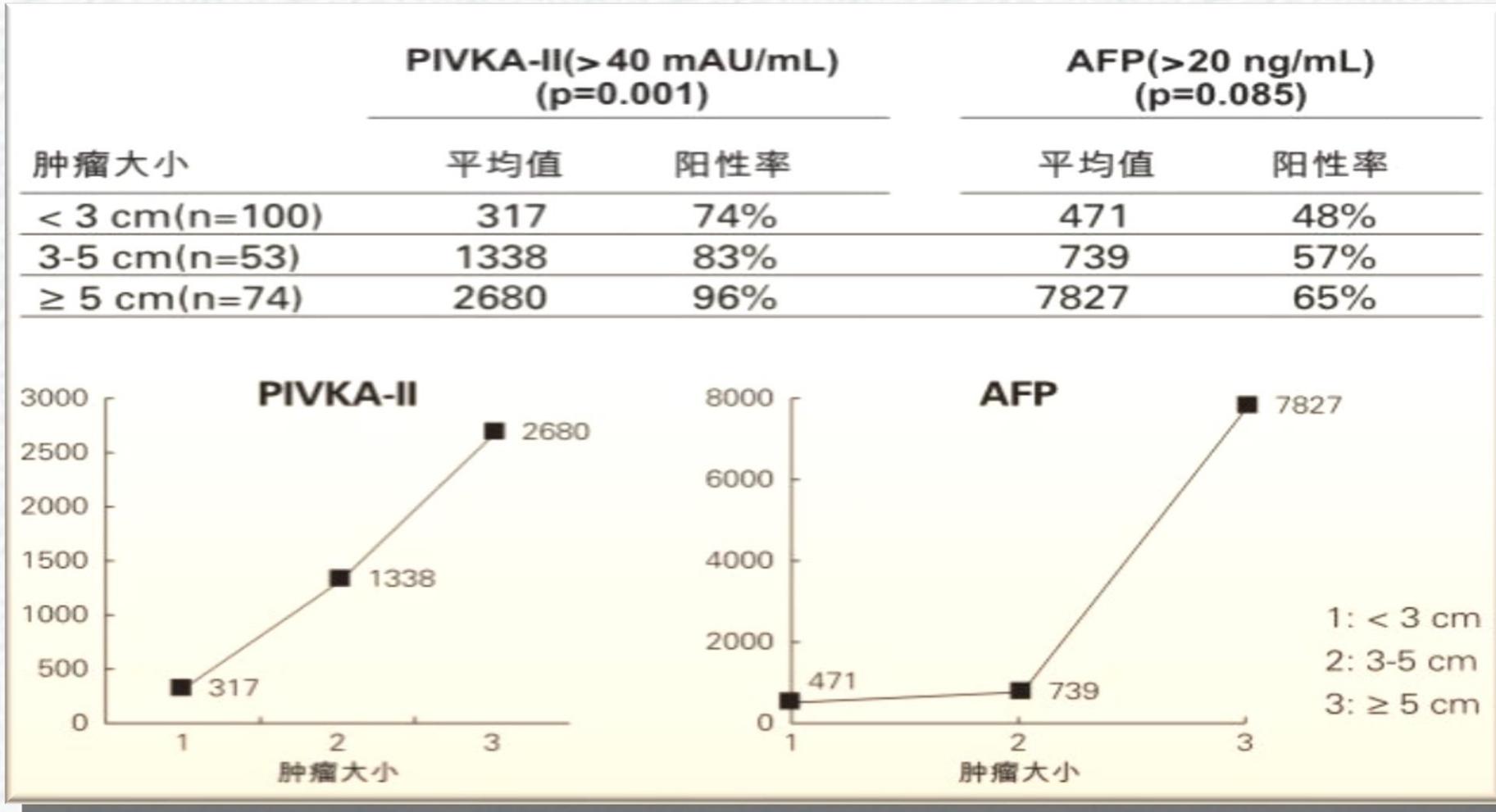
DCP的特性

HCC患者DCP和AFP水平无显著相关性

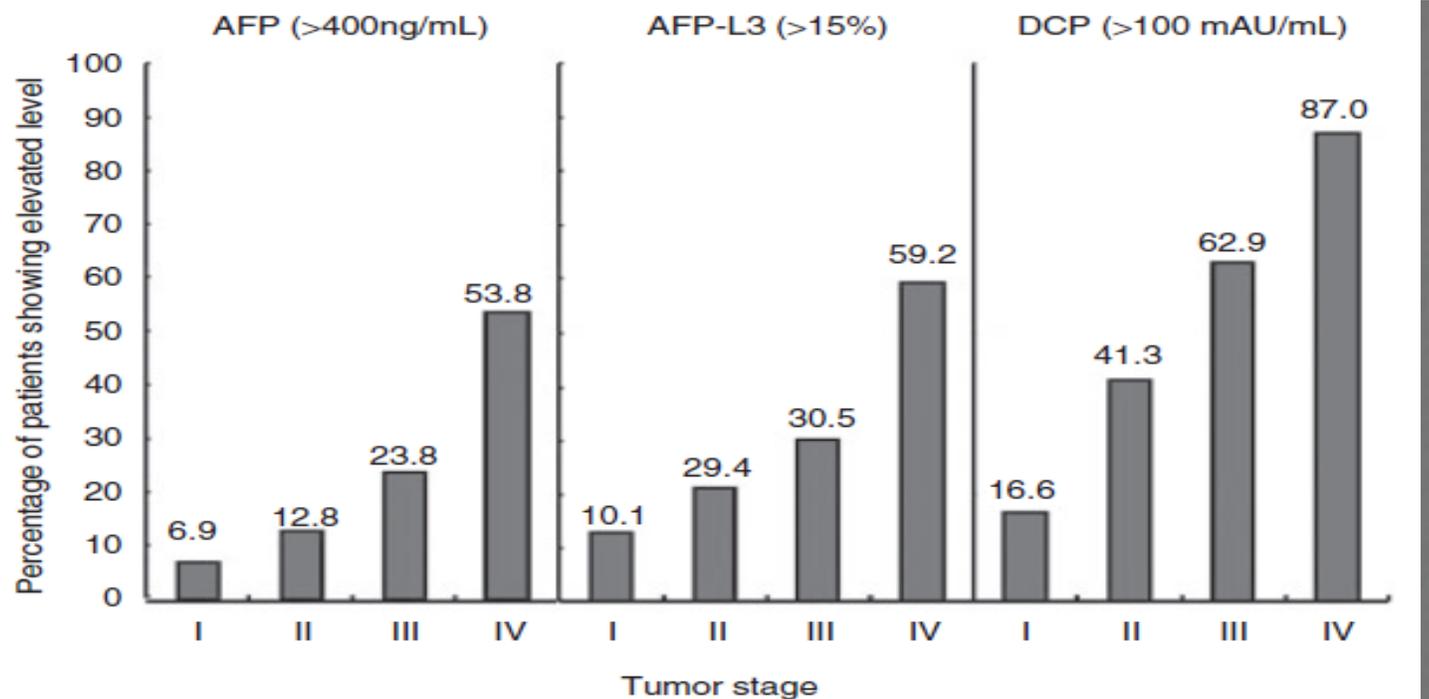


DCP的特性

DCP水平与肿瘤大小的相关性



AFP-L3%及DCP与肿瘤分期的相关性



纵坐标为肿瘤标志物AFP，AFP-L3%和DCP水平升高的患者百分比。

三种肿瘤标志物
患者升高水平百分比随着肿瘤分期（I-IV）的进展而逐渐增加

AFP-L3%及DCP与肿瘤分化程度的相关性

Variables	N (%)	AFP (ng/mL) ^a	AFP-L3 (%) ^a	DCP (mAU/mL) ^a
Tumor differentiation				
Well	11 (11.5)	4.0 (2.0–14.0)	0.0 (0.0–0.5)	22.0 (16.0–108.0)
Moderate	70 (72.9)	7.0 (4.0–143.5)	0.0 (0.0–5.3)	67.5 (19.8–312.0)
Poor	15 (15.6)	34.0 (7.0–1072.0)	0.5 (0.0–21.8)	173.0 (32.0–9888.0)
		<i>P</i> = 0.10	<i>P</i> = 0.10	<i>P</i> < 0.05

AFP alpha-fetoprotein, AFP-L3 lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP, DCP des-γ-carboxy prothrombin

^a Median with inter-quartile range

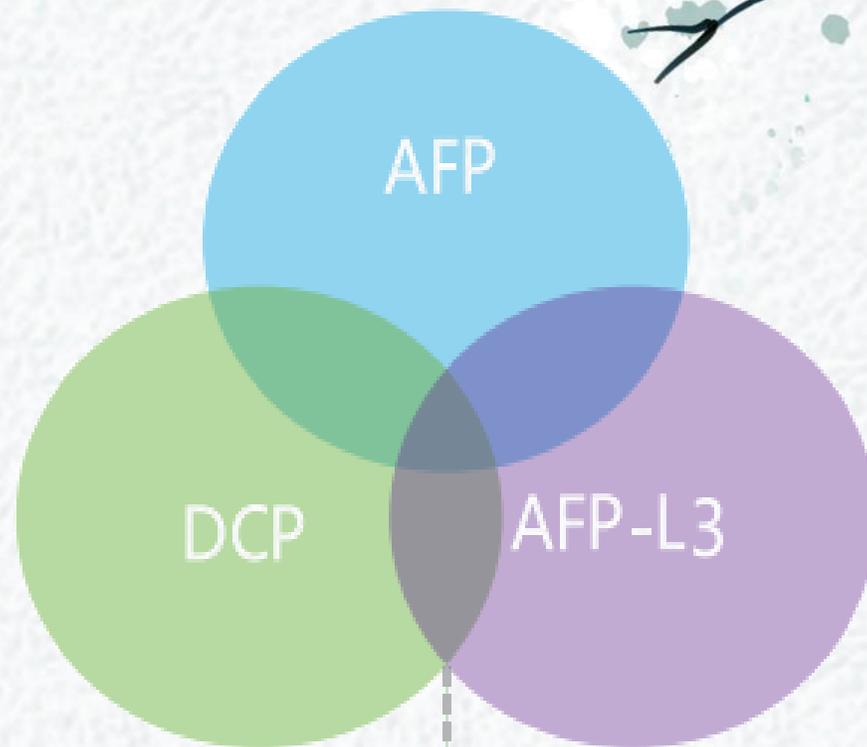
^b We assessed 89 patients with tumor capsular formation

DCP、AFP及AFP-L3%互为补充



DCP、AFP-L3%、AFP

- ◆ DCP和AFP无相关性；
- ◆ 相互补充，联合可提高诊断灵敏度。



AFP-L3、DCP、AFP可优势互补，
联检可减少低浓度AFP肝癌患者的漏诊率

影像学

03

肝癌新标志物的临床价值

AFP-L3%：更优秀的早期预警指标

- ✦ **AFP-L3% ↑ 较影像学检查阳性早出现 3 ~ 28个月, AFP-L3阳性预测肝癌发生的正确率为 94%。**
- ✦ **AFP-L3% ↑ 的肝硬化病人大多数在 3 ~ 18 个月内被诊断为肝癌;**
- ✦ **在影像学检查尚未发现肝癌特征性占位性病变时, 对 AFP 低浓度阳性病例进行 AFP-L3%检测可以早期预警肝癌发生。**

[1] Chin Med Sci J, 1992, 7 (4) : 191- 195

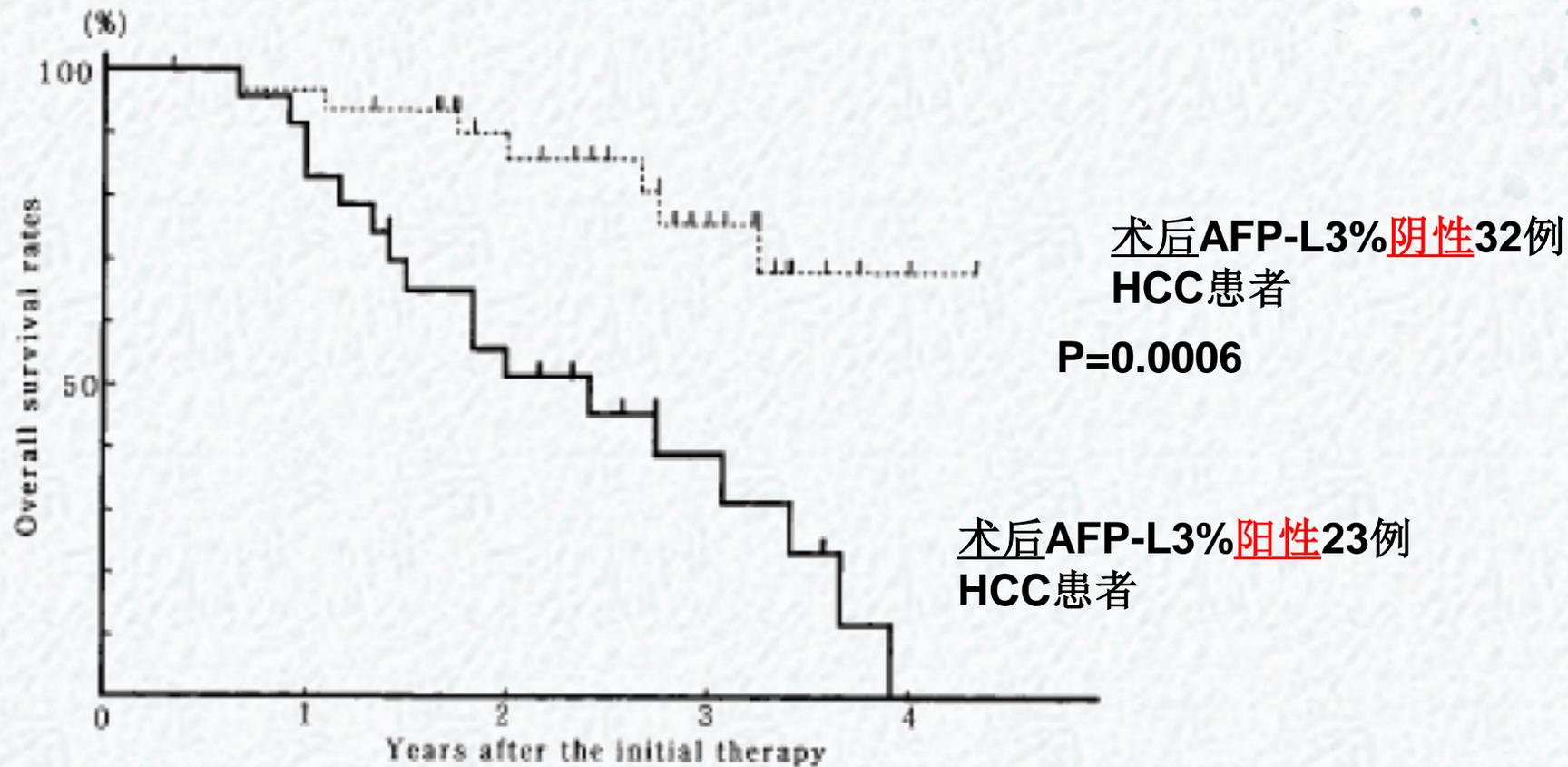
[2] N Engl J Med, 1993, 328(25) : 1802-1806

[3] Hepatology, 1995, 22 (3) :802- 807.

AFP-L3%可減少AFP陰性的肝癌漏檢

Reference	Total AFP ng/ml	Patients with HCC, n	Patients without HCC (control), n	Cutoff of AFP-L3	Sensitivity	Specificity
Tamura et al. [17]	<20	112	320	1%	67.9%	80.6%
				7%	41.1%	91.9%
				10%	21.4%	96.9%
Hanaoka et al. [18]	<10	36	205 ^a	5.75%	52.8%	86.8%
Toyoda et al. [19]	<20	270	396	5%	41.5%	85.1%
				7%	26.7%	92.4%
				10%	14.8%	98.2%
	<10	199	357	5%	36.2%	88.5%
				7%	23.6%	93.8%
10%	11.6%	98.3%				
Nouso et al. [20]	≤20	196	87 ^b	5%	51.5%	54.0%
				10%	13.3%	88.5%
				15%	8.7%	96.6%
Kobayashi et al. [21] ^F	<20	154		3%	54.5%	
				5%	40.3%	
				7%	24.0%	
				10%	12.3%	

肝癌术后AFP-L3% 阳性组平均生存期显著低于阴性组



总生存率比较图

LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

Prognostic Significance of *Lens culinaris* Agglutinin A-Reactive α -Fetoprotein in Small Hepatocellular Carcinomas

术前AFP-L3% 阳性和阴性HCC患者的平均生存时间及生存率

上海东方肝胆医院Ann Surg Oncol (2011)

	Positive preoperative AFP-L3 group (n = 312)	Negative preoperative AFP-L3 group (n = 83)	P value
Postoperative AFP-L3 turn negative/persistent negative (n) ^a	246 (78.8%)	83 (100%)	–
Postoperative AFP-L3 negative-turn-positive during follow-up (n) ^a	214 (68.6%)	4 (4.8%)	–
Recurrence (n)	253 (81.1%)	59 (71.1%)	.047
Intrahepatic recurrence (n)	242 (77.6%)	51 (61.4%)	.003
Extrahepatic recurrence (n)	36 (11.5%)	20 (24.1%)	.004
Intrahepatic and extrahepatic recurrence (n)	25 (8%)	12 (14.5%)	.073
Interval of recurrence (months)	22.0 ± 2.4	45.0 ± 6.9	<.001
Disease-free survival			<.001
1-year	213 (68.3%)	71 (85.5%)	
3-year	116 (37.2%)	50 (60.2%)	
5-year	48 (15.4%)	35 (42.2%)	
Overall survival			<.001
1-year	264 (84.6%)	74 (89.2%)	
3-year	169 (54.2%)	63 (75.9%)	
5-year	97 (31.1%)	48 (57.8%)	

^a The measurement was performed for all patients at about 1 month postoperatively. 246 patients in the positive preoperative AFP-L3 group (n = 312) had a positive-turn-negative AFP-L3 result, and all the patients in the negative preoperative AFP-L3 group (n = 83) were still negative. After a longer follow-up period, 214 of 246 patients turned positive, and 4 of 83 patients turned positive, respectively

AFP-L3%高比值，是病理侵犯性的一个指标。

与术前阴性患者相比，术前AFP-L3%阳性患者复发时间显著较早

HCC术后AFP-L3%的变化 与患者平均生存时间及生存率的关系

TABLE 4 Outcomes of the continuously positive, negative-turn-positive and continuously negative postoperative AFP-L3 group

	Continuously positive postoperative AFP-L3 group (n = 66)	Negative-turn-positive postoperative AFP-L3 group (n = 218)	Continuously negative postoperative AFP-L3 group (n = 111)	P value
Total number of recurrence (n)	62 (93.9%)	176 (80.7%)	74 (66.7%)	<.001
Intrahepatic recurrence (n)	55 (83.3%)	166 (76.1%)	72 (64.9%)	.015
Extrahepatic recurrence (n)	17 (25.8%)	31 (14.2%)	8 (7.2%)	.003
Intrahepatic and extrahepatic recurrence (n)	10 (15.2%)	21 (9.6%)	6 (5.4%)	.097
Interval of recurrence (months)	9.0 ± 1.2	29.0 ± 3.7	42.0 ± 5.9	<.001
Disease-free survival				<.001
1-year	26 (39.4%)	160 (73.4%)	98 (88.3%)	
3-year	7 (10.6%)	95 (43.6%)	64 (57.7%)	
5-year	2 (3%)	36 (16.5%)	45 (40.5%)	
Overall survival				
1-year	46 (69.7%)	189 (86.7%)	103 (92.8%)	
3-year	15 (22.7%)	135 (61.9%)	82 (73.9%)	
5-year	7 (10.6%)	74 (33.9%)	64 (57.7%)	

手术后，与AFP-L3%持续阴性结果的患者相比，AFP-L3%持续阳性或阴性转阳性结果患者中，复发人数显著较多，尤其是远处转移，而且五年生存率更低。

ORIGINAL ARTICLE – HEPATOBILIARY TUMORS

Lens Culinaris Agglutinin-Reactive Fraction of Alpha-Fetoprotein as a Marker of Prognosis and a Monitor of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Curative Liver Resection

Xiao-Feng Zhang, MD^{1,2}, Eric C. H. Lai, MBChB, MRCS, FRACS^{2,3}, Xiao-Yan Kang, MD¹, Hai-Hua Qian, BS¹, Yan-Ming Zhou, MD, PhD^{1,4}, Le-Hua Shi, MD, PhD², Feng Shen, MD, PhD², Ye-Fa Yang, MD, PhD², Yu Zhang, MS¹, Wan Yee Lau, MD, FRCS, FACS, FRACS (Hon)^{2,3}, Meng-Chao Wu, MD^{1,2}, and Zheng-Feng Yin, MD, PhD¹

Conclusion. Positive preoperative AFP-L3 and continuously positive or negative-turn-positive AFP-L3 results after surgery predicted a more aggressive tumor behavior, higher tumor recurrence, and poorer clinical outcomes. HCC patients with an increased proportion of AFP-L3 to total AFP should be more aggressively treated and closely followed-up.

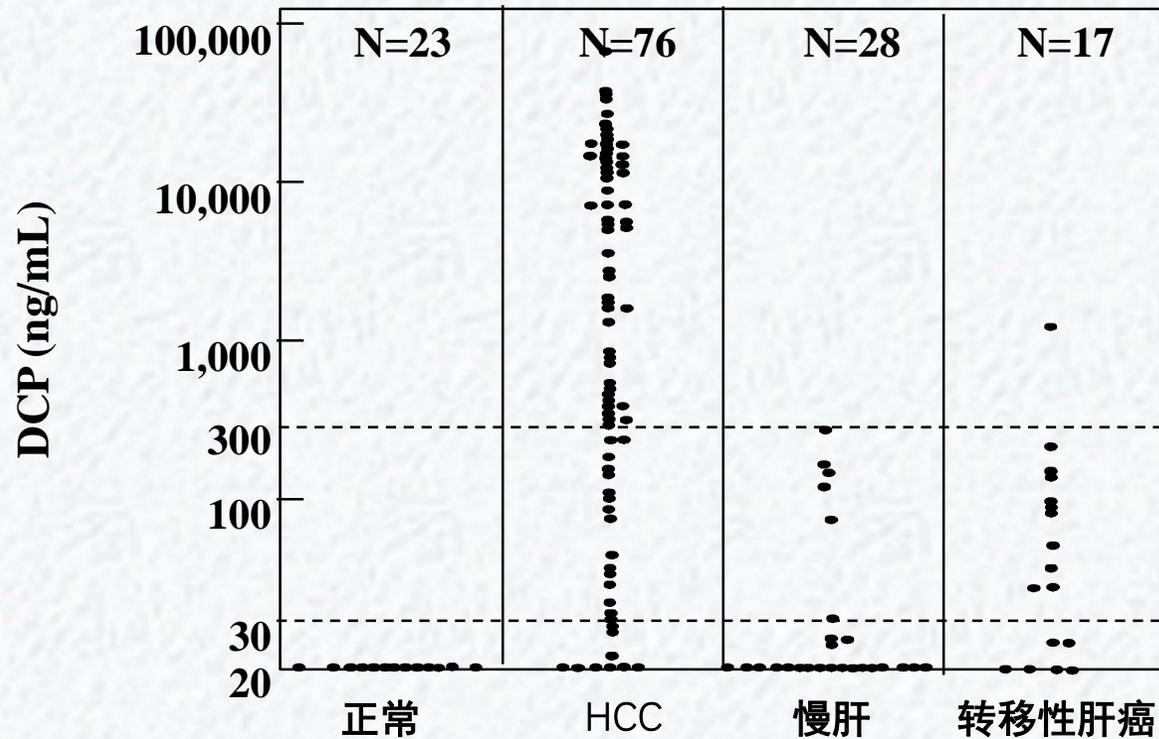
- ◆ 总之：术前AFP-L3%阳性和术后AFP-L3%持续阳性或阴性转阳性，肿瘤更具有**侵犯性**，**复发率较高**，以及**临床结果较差**。
- ◆ HCC患者的AFP-L3%越高，就越需要积极的治疗及密切随访。

DCP在肝细胞癌中特异性升高

N Engl J Med. 1984 May 31;310(22):1427-31.

Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma.

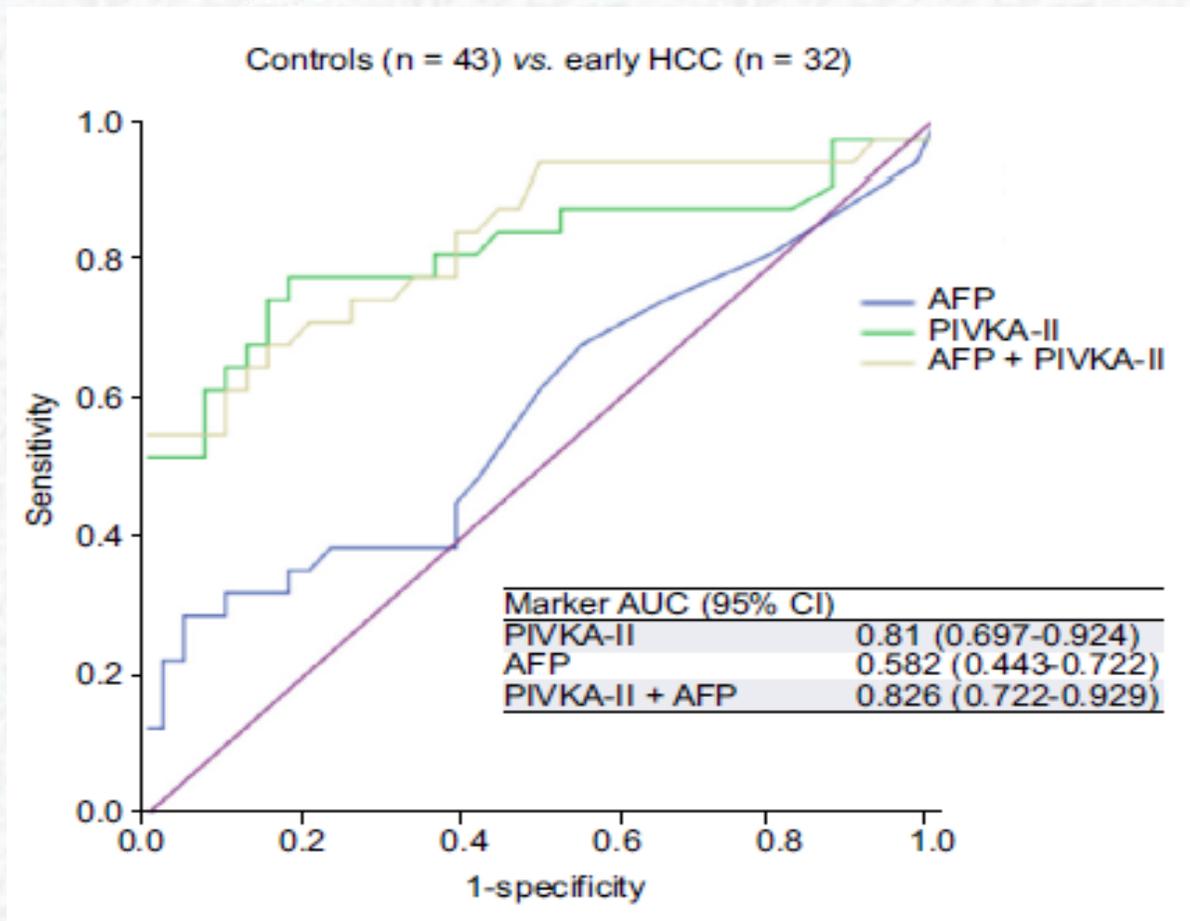
Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B.



活检确实为肝细胞癌76例

69/76 (91%) DCP 阳性

DCP vs AFP 敏感性好



早期HCC vs. 对照组的ROC曲线

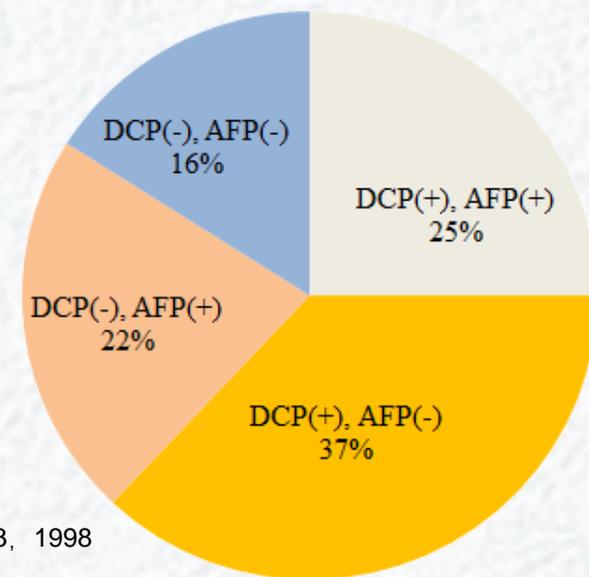
- 联合DCP和AFP (0.826)
- 单用DCP 比AFP 好，
AUC of 0.81 v. 0.582

早期HCC诊断性能DCP优于AFP

诊断肝癌时，DCP与AFP互为补充

DCP与AFP无相关性、二者血清学水平变动互不依赖

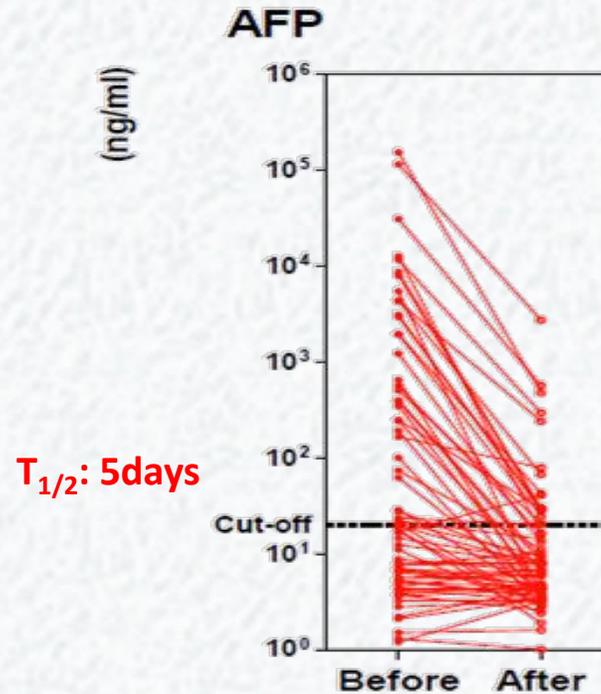
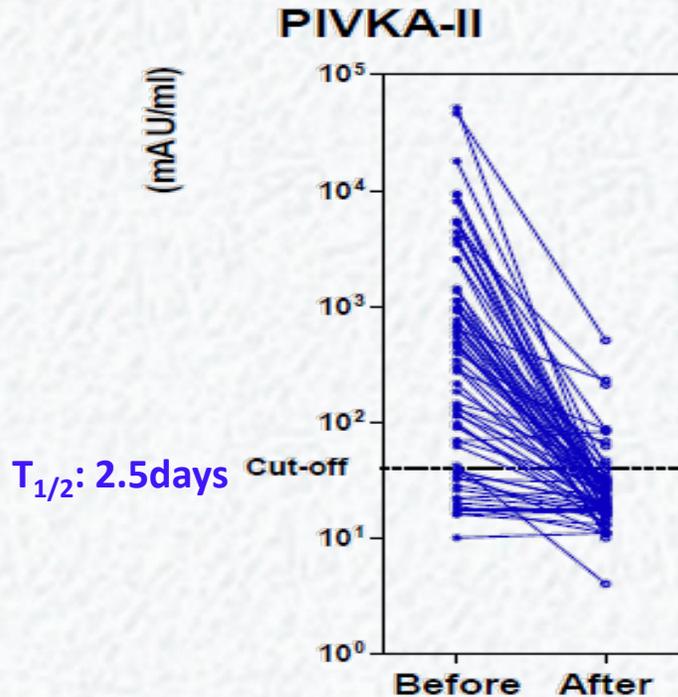
- 单独使用时DCP灵敏度和特异度较AFP更佳；
- 临床效果的DCP评估较AFP更佳；
- 两者同时检测可以互补，在灵敏度和特异性方面较单独诊断有优越性。



DCP用于治疗评估和预后判断

DCP用于HCC疗效评价

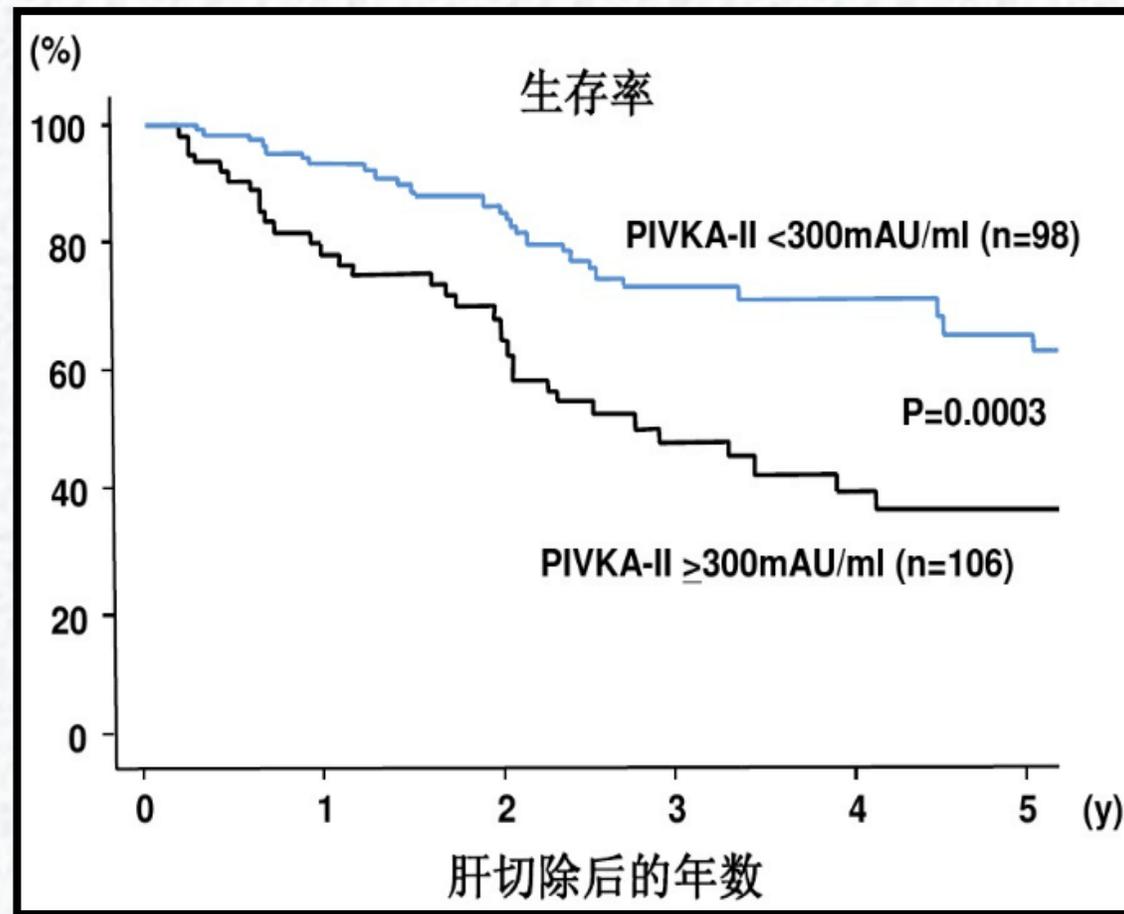
	治疗前			治疗后			p值
	阳性	阴性	阳性率	阳性	阴性	阳性率	
DCP	53	16	76.8%	10	59	14.5%	<0.001
AFP	34	35	49.3%	17	52	24.6%	0.003



在中国医学科学院肿瘤医院，对69例经过手术、肝动脉化学栓塞疗法和射频消融术治疗后病情有缓解的患者进行研究，结果表明DCP可用于HCC治疗效果的评价，而且优于AFP

HCC部分切除前DCP水平与患者存活率相关

HCC患者切除后的生存率

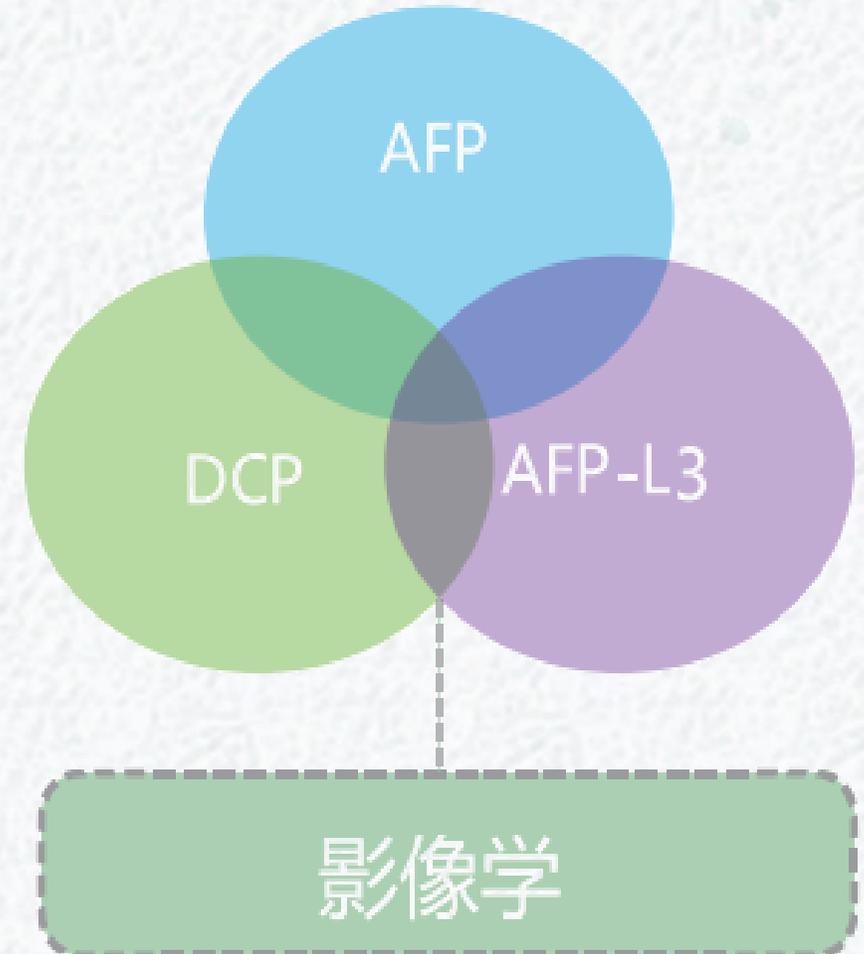


AFP-L3%和DCP联合诊断肝癌的价值

联合检测AFP+AFP-L3%+DCP可提高HCC检出率，减少漏检。

Table 4 Sensitivities of AFP-L3%, DCsP and AFP

Tumor markers	Sensitivity (%)
AFP-L3%	61.6
DCP	72.7
AFP	67.7
AFP-L3% + DCP	84.8
AFP-L3% + AFP	73.7
DCP + AFP	84.8
AFP-L3% + DCP + AFP	85.9



AFP-L3%、DCP鉴别不同AFP浓度良恶性肝病的价值

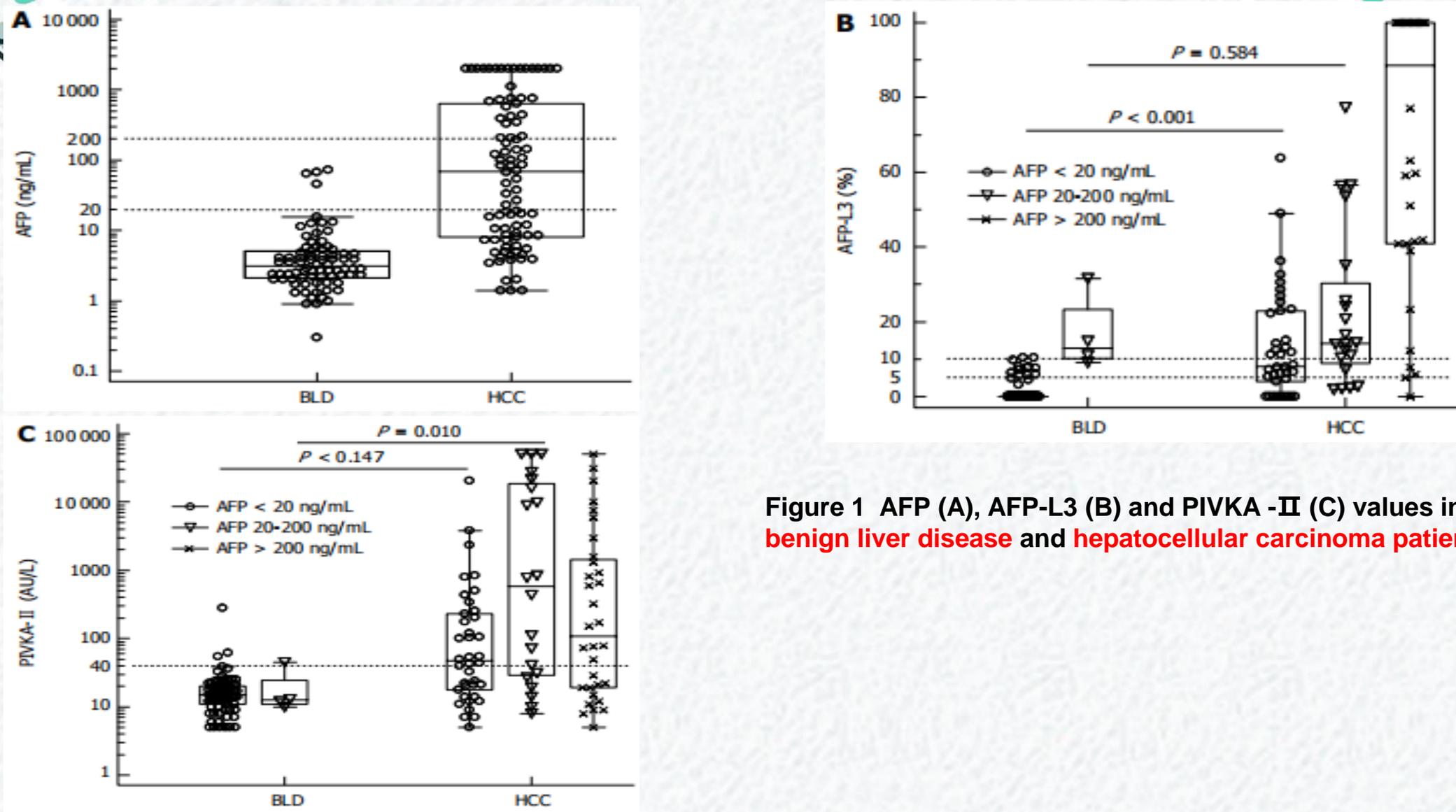


Figure 1 AFP (A), AFP-L3 (B) and PIVKA -II (C) values in benign liver disease and hepatocellular carcinoma patients.

AFP-L3%、DCP诊断肝癌的价值

AFP-L3%和DCP诊断肝癌的价值

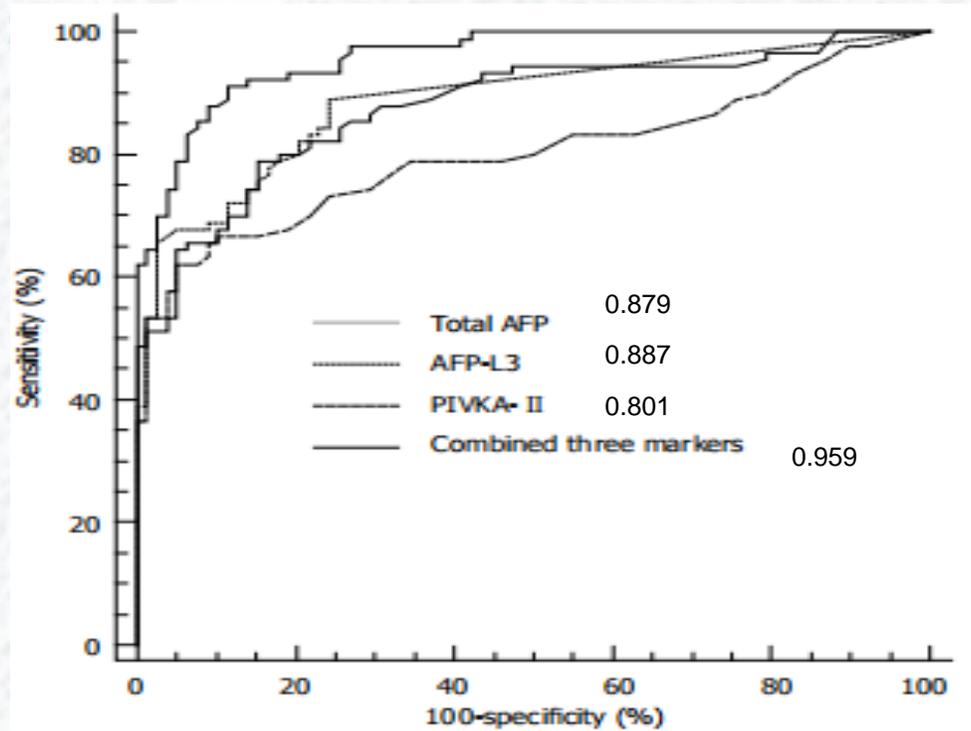


Figure 2 ROC of total a-AFP, AFP-L3, PIVKA-II and three combined markers for **the diagnosis of hepatocellular carcinoma in all patients.**

AFP-L3%和DCP诊断AFP < 20ng/ml的肝癌的价值

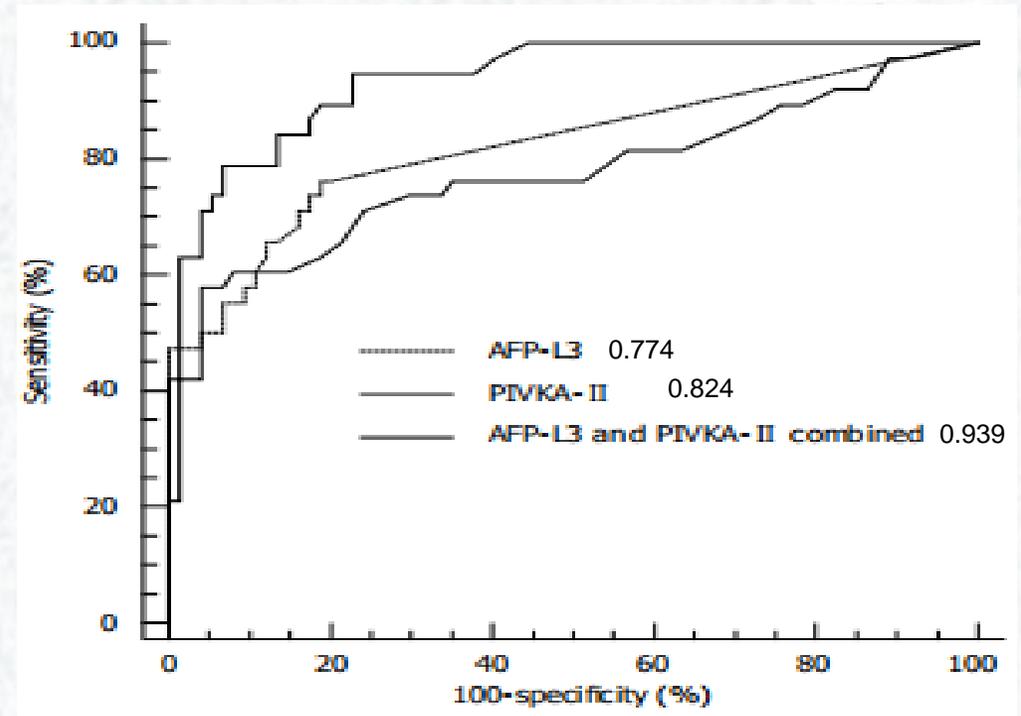
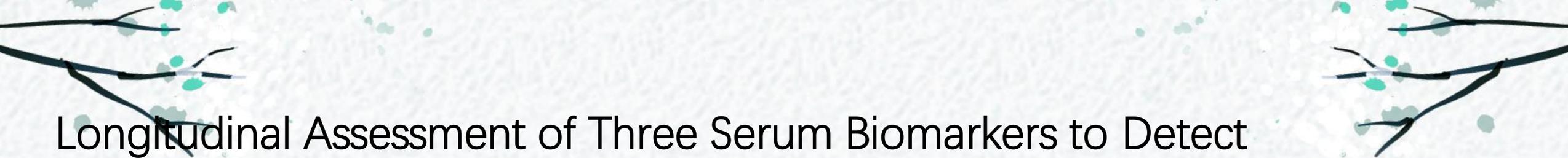


Figure 3 ROC of AFP-L3 and PIVKA-II for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with **total a-fetoprotein < 20 ng/mL**



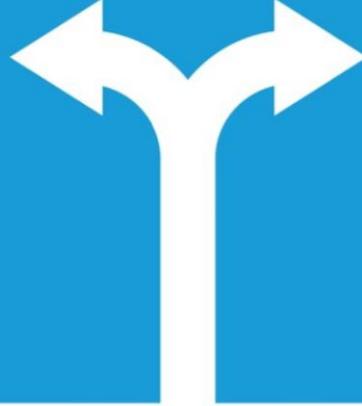
Longitudinal Assessment of Three Serum Biomarkers to Detect **Very Early Stage** Hepatocellular Carcinoma.

- *Hepatology* 2018

- **前瞻性试验**，跟踪了689例肝硬化/肝炎患者，42例最终诊断出肝癌。
- **AFP和AFP-L3在明确诊断肝癌前6个月就开始升高。**
- 诊断肝癌时，AFP+AFP-L3+DCP (AUC=0.86) 显著提高诊断效能。
- **B超的灵敏度只有48%，加入AFP和AFP-L3之后灵敏度分别提高到88.6%和94.3%。**
- **结论：AFP+AFP-L3+DCP大大提高了早期肝癌的诊断效能。**

总结

DCP与AFP血清水平无相关性



DCP和AFP-L3%
是非常有用的HCC标记物



AFP、AFP-L3%、DCP
三联检有助于肝内结节的
鉴别诊断，提高肝癌
的早期诊断率



AFP、AFP-L3%、DCP
三联检可用于肝癌患者的
预后评估



*Thank
You!*

