Элэгний анхдагч өмөнгийн үеийн DCP уургийн оношлогооны ач холбогдлыг судалсан нь

Б.Пүрэвжаргал[1], Э.Анир[1], М.Алтанхүү[1], Б.Сумъяа[1], Б.Солонго[1], О.Бямбасүрэн[1], З.Дэлгэрсайхан[1], Л.Оюунгэрэл[1], Д.Золзаяа[1], Б.Мягмаржав[1], Д.Бэхболд[1], Д.Наранжаргал[1], Я.Дагвадорж[1], Л.Энхсайхан[2], Н.Золмөнх[2]

[1]Элэгний төв
[2]АШУҮИС
Цахим хаяг: Purevjargal.mgl@gmail.com, Утас: 99777257

Түлхүүр үг:

DCP
HCC
PIVKA II
AFP

Товч утга:

Үндэслэл: 2020 оны байдлаар Монгол улсад бүртгэгдэж буй хавдрын тохиолдол ба нас баралтын тоогоор ЭАӨ тэргүүлж (2236/39.1%, 2060/46.1%) байгаа нь энэ эмгэгийн эмнэлзүйн шинж бүдэг, эрт үеийн оношлогоо дутмаг байгаатай шууд холбоотой. Иймд ЭАӨ-гийн эрт үеийн оношлогоонд чухал үүрэгтэй К аминдэм дутагдлын улмаас үүсэх des-gamma-carboxyprothrombin (DCP) уургийн ач холбогдлыг судлах зорилго тавьсан. **Материал, арга зүй:** Бид 2019 оны 6-р сараас 11-р сар хүртэлх хугацаанд "Элэгний төв" эмнэлгээр үйлчлүүлсэн харьцангуй эрүүл, гепатитийн В, С, ВД вирүс эерэг болон дүрс оношлогоо ба гистологийн шинжилгээгээр ЭАӨ онош батлагдсан нийт 5 бүлэг, 376 хүнийг хамруулаа. Судалгаанд хамрагдагсдаас биологийн шинжлэгдэхүүн авч, DCP, AFP-ы агууламжийг хемилюминесценцийн аргаар (CLIA) тодорхойлсон бол элэгний хатуурлын зэргийг FI-BROSCAN 502 багажийн тусламжтай тодорхойлсон. Статистик боловсруулалтыг SPSS 23 программ ашиглан дескриптив боловсруулалт хийн тархалтыг тодорхойлж, бүлэг хоорондын ялгааг Т тест, хамаарлыг ROC анализаар тус тус тооцоолов. **Үр дүн:** Ийлдсийн DCP уургийн агууламж ЭАӨ-тэй хүмүүст 486.74±621 mAU/mL, В вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй хүмүүст 34.7±20.6 mAU/mL, архаг В болон Д вирүсийн хавсарсан халдвартай хүмүүст 32.4±32.3 mAU/mL, С вирусийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй хүмүүст 30.6±14.1 mAU/mL байсан бол харьцангуй эрүүл бүлгийн хүмүүст 27.2±9.2 mAU/mL байв. DCP уургийн босго утгыг 40 mAU/mL-ээр тооцоход мэдрэг чанар 88.4%, өвөрмөц чанар 83.8% байлаа. Харин AFP-ы босго утга 10 ng/mL-ээр тооцоход мэдрэг чанар 75%, өвөрмөц чанар 78.8% байв. Мөн элэгний фиброзын зэрэг ба ийлдсийн DCP-ийн агууламж хооронд дунд зэргийн хамаарал (r=0.248, p=0.03) илэрсэн бол AFP-ы агууламж хүчтэй хамааралтай (r=0.580, p=0.0001) байв. **Дүгнэлт:** Ийлдсийн DCP уургийн агууламж харьцангуй эрүүл, ЭАӨ-тэй, вирүсийн шалтгаант элэгний үрэвсэлтэй бүлгүүдэд ялгаатай ($p<0.05$) байна. Ийлдсийн AFP-ы агууламж элэгний фиброзын зэргээс хамаарч нэмэгдсэн (p=0.0001) ба DCP уураг харьцангуй тогтвортой (p=0.03) байлаа. DCP уургийн өвөрмөц ба мэдрэг чанар өндөр (83.8%; 88.4%) байна.

Үндэслэл: Элэгний анхдагч өмөн (ЭАӨ)-гийн тохиолдол дэлхийд тохиолдож буй нийт хавдрын 6-рт, харин хавдрын шалтгаант нас баралтаар 4-рт байна. 2020 оны байдлаар Монгол улсад бүртгэгдэж буй хавдрын тохиолдол ба нас баралтын тоогоор ЭАӨ тэргүүлж (2236/39.1%, 2060/46.1%) байна[1]. ЭАӨ-гийн шалтгаант нас баралтын түвшин өндөр байгаа нь түүний эмнэлзүйд илрэх шинж бүдэг, эрт үеийн оношлогоо учир дутагдалтай байгаатай шууд холбоотой[2]. Дэлхийн дийлэнх улс орнууд ЭАӨ-гийн эрт илрүүлэгт дүрс оношлогоо, ийлдэс судлалын шинжилгээний аргыг ашиглаж байна. Түгээмэл хэрэглэгддэг дүрс оношилгооны төрөл болох хэт авиан (US) аргын мэдрэг чанар нь 58%, өвөрмөц чанар нь 96% байдаг[3].

Ийлдэс судлалын шинжилгээний төрөл болох AFP-ы агууламж ЭАӨ-тэй хүмүүсийн ойролцоогоор 40%-д хэвийн буюу мэдрэг чанар нь (56-77%), архаг гепатит ба элэгний хатууралтай хүмүүст өндөр буюу өвөрмөц чанар нь (76-94%) тодорхойлогддог зэрэг сул талтай[4]. DCP буюу бидний мэдэхээр К аминдэмийн дутагдлын улмаас үүссэн протромбин (DCP)-ийг 1984 онд Howard A Liebman нарын судалгаагаар элэгний анхдагч өмөнд өвөрмөц маркер болохыг анх тэмдэглэсэн байдаг[5].

Эмнэлзүйн хэд хэдэн судалгаагаар DCP нь ЭАӨ-г илрүүлэх чадамж өндөр (мэдрэг чанар 89%, өвөрмөц чанар 95%) байгааг тэмдэглэсэн байна[3,6,7]. Бидэнд ЭАӨ-г эрт үед оношилох, мэдрэг ба өвөрмөц чанар өндөр, өвчтөнд тохиолдох зовиурийн ба өртөгийн эрсдэл бага, оношлогооны арга буюу үзүүлэлт зайлшгүй шаардлагатай байсан тул ийлдсийн DCP уургийн агууламжийн ЭАӨ-гийн ба түүний урьдал эмгэгүүдийн үеийн оношлогооны ач холбогдлыг судлав.

Зорилго: Ийлдсийн DCP уургийн агууламжийг ЭАӨ-гийн үеийн оношлогооны ач холбогдолтой холбон судлах.

Зорилт:

1. Ийлдсийн DCP уургийн агууламжийг ЭАӨ ба ЭАӨ-гийн урьдал эмгэгийн үед тодорхойлж, тэдгээрийг мөн харьцангуй эрүүл хүмүүсийн дүнтэй харьцуулан судлах
2. Ийлдсийн DCP уургийн оношлогооны өвөрмөц болон мэдрэг чанарыг тодруулах
3. ЭАӨ ба ЭАӨ-гийн урьдал эмгэгийн үеийн ийлдсийн DCP уургийн агууламжийг AFP болон элэгний фиброзын зэрэгтэй холбон судлах

Судалгааны материал арга зүй: Бид 2019 оны 06-р сараас 10-р сар хүртэлх хугацаанд "Элэгний төв" эмнэлэгт хандан үйлчлүүлсэн элэгний архаг эмгэггүй буюу харьцангуй эрүүл, В, С, ВД вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй мөн дүрс оношлогоо, эсийн шинжилгээгээр ЭАӨ оношлогдсон нийт 5 бүлэг, 367 хүнийг хамруулсан. Бид ЭАӨ-гийн голомтын хэмжээг Барселоны (BCLC) ангиллаар 0 үе шат (2 см доторх 1 ширхэг зангилаа бүхий маш эрт үе), А үе шат (3 см доторх 2-3 ширхэг зангилаа бүхий эрт үе), В үе шат (дунд ба том хэмжээтэй эсвэл олон тооны зангилаа) гэж ангилсан(8).

DCP ба AFP-ы агууламж тодорхойлсон арга: Ийлдсийн DCP болон AFP-ы агууламжийг HISCL-5000 иммунологийн аппаратаар тодорхойлсон. Судалгаанд оролцогчоос 7 мл орчим цусыг үл бүлэгнүүлэгч бүхий хуруу шилэнд авч, центрифугт 3000 эргэлт минутын хурдаар 10 минут эргүүлж, ийлдсийг ялган, шинжилгээ хийх хүртэл -80 хэмд ийлдсийг хадгалсан. Ийлдсэн дэх DCP, AFP-ы агууламжийг хемилюминесценцийн аргаар (CLIA) HISCL-5000 автомат анализатор (Sysmex, Япон) ашиглан тодорхойлсон.

Fibroscan хэмжилт: Элэгний фиброзын зэргийг FIbroscan 502 багажийн (ECHOSENS, Энэтхэг) тусламжтай тодорхойлсон. Ингэхдээ зааврын дагуу зохих утгаар (В, ВД вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй тохиолдолд F1=0-7.2 kPa, F2=7.3-10.4 kPa, F3=10.5-18.3 kPa, F4=18.4-75 kPa; С вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй үед F1=0-7.2 kPa, F2=7.2-9.6kPa, F3=9.7-14.5, kPa, F4=14.6-75 kPa) хэмжсэн.

Статистик боловсруулалт: Үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 23.0 програм ашиглан, тойм статистик хийхээс гадна хувьсуурудын тархалтыг тодорхойлон, дунджийн ялгааг Т тест аргуудаар тооцож, ач холбогдлын түвшинг р утга 0.05-аас бага тохиолдолд үнэн магадтай хэмээн үзэв. DCP уургийн ЭАӨ-г илрүүлэх чадварыг 2х2 хүснэгт байгуулж, ROC анализ хийж өвөрмөц, мэдрэг чанарыг тогтоов. Үзүүлэлт хоорондын хамаарлыг тархалт бүрт тохирох хамаарлын коэффициентээр тооцоолон гаргав.

Үр дүн ба хэлцэмж: Бид судалгаандаа нийт 367 хүнийг хамруулан, харьцангуй эрүүл бүлэг (n=69), В вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй (n=46), ВД вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй (n=110), С вирүсийн шалтгаант элэгний архаг үрэвсэлтэй (n=90), ЭАӨ оношлогдсон (n=52) гэсэн 5 бүлэгт ангилав. Дээрх бүлгүүдийн нас ба хүйсийн ерөнхий мэдээллийг дараах хүснэгтэд үзүүлэв. ЭАӨ-гийн бүлэгт Алат (Аланинаминотрансфераза), Асат (Аспартатаминотрансфераза), ялтас эс, APRI (aspartate aminotransferase [AST]-to-platelet ratio index), AFP ба DCP уургийн агууламж бусад бүлгүүдтэй харьцуулахад өндөр (p=0.0001) байсан (Хүснэгт 1).

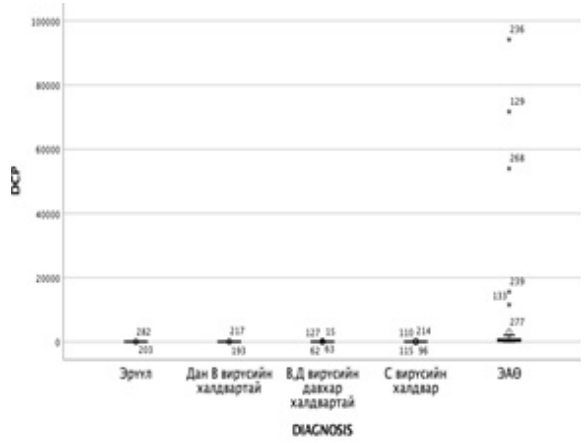
Хүснэгт 1. ЭАӨ болон хяналтын бүлгүүдийн шинжилгээний үзүүлэлтүүд

	Харьцангуй эрүүл (n=69)	Гепатит В (n=46)	Гепатит ВД (n=110)	Гепатит С (n=90)	ЭАӨ (n=52)	Р утга
Нас	52.91±8.5	49.63±8.8	47.6±9.4	56.6±10	63±11.2	-
Эр/Эм	30/39	30/16	53/57	31/59	24/28	-
АЛАТ	25.2±12	39±27.7	81.7±68.7	81.3±144.4	68.6±49.4	<0.005
АСАТ	20.4±6.0	31.7±28.4	59.1±46.5	62.7±85.3	73.5±53	<0.005
Ялтас эс	279.3±45	222.4±67.8	174.4±64.1	186.9±76.4	146.4±6467	<0.005
APRI*	0.12±0.13	0.4±0.6	1.26±1.44	1.16±1.68	1.7±2.4	<0.005
AFP	2.9±1.08	6.8±14.5	12.8±22	18.4±28.9	372.3±913.3	<0.005
DCP	27.23±9.2	34.7±20.6	32.4±32.3	30.6±14.1	486.7±621	<0.005

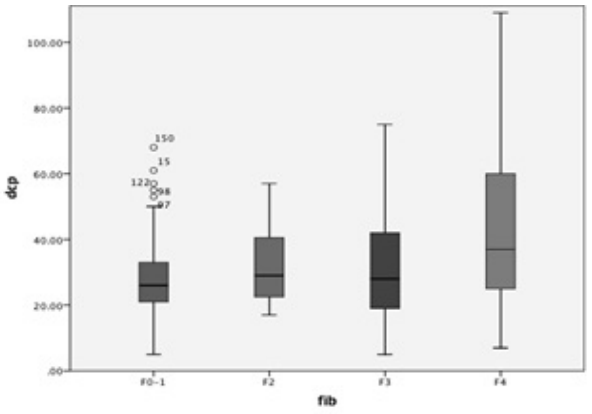
*APRI – AST to Platelet Ratio Index

Харин архаг гепатитын ба харьцангуй эрүүл бүлэг хооронд DCP уургийн агууламжийн хувьд ялгаагүй (p=1.17) байхад AFP-ы агууламжийн хувьд ялгаатай байлаа (Зураг 1). Мөн харьцангуй эрүүл хүмүүсийн DCP уургийн агууламжийг хүйсийн хувьд эрэгтэйчүүдэд 28.9±11.6, эмэгтэйчүүдэд 25.9±6.7 байлаа (p=0.173). Судалгаанд хамрагдагсдыг ДЭМБ-ын насны ангиллын дагуу (30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-аас дээш) ангилан

DCP, AFP-ы агууламжийг тодорхойлоход ялгаагүй байна (p=0.521). Харин судалгааны бүлгүүдэд DCP, AFP-ы агууламж фиброзын зэргээс хамаарч өөрчлөгдөж байгаа эсэхийг тодруулахад архаг гепатитын бүлэгт DCP-ийн агууламж ба фиброзын зэрэг хооронд хамааралтай байв (p=0.003). Харин AFP-ы агууламж ба фиброзын зэрэг хооронд хамаарал бий эсэхийг тодруулахад архаг гепатиттай болон харьцангуй эрүүл бүлгүүдэд (p=0.0001) маш хүчтэй хамаарал илэрлээ (Зураг 2).

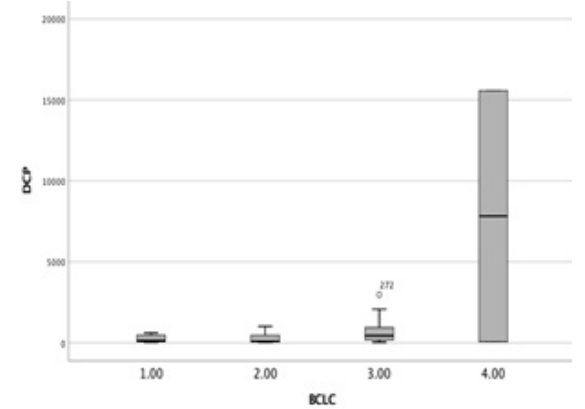


Зураг 1. DCP уургийн агууламж (судалгааны бүлгээр)

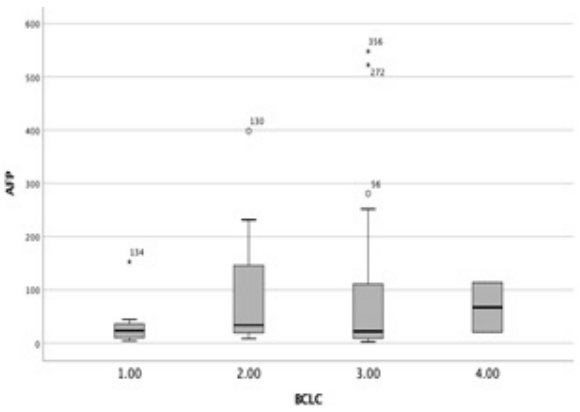


Зураг 2. DCP уургийн агууламж (Фиброзоор)

ЭАӨ онош батлагдсан хүмүүсийг Барселоны хавдрын ангиллын (BCLC) дагуу ангилан DCP уургийн агууламжтай холбон судлахад энэхүү уургийн агууламж хавдрын үе шатаас хамаарч (p=0.001) байгааг үзүүлэв (Зураг 3).

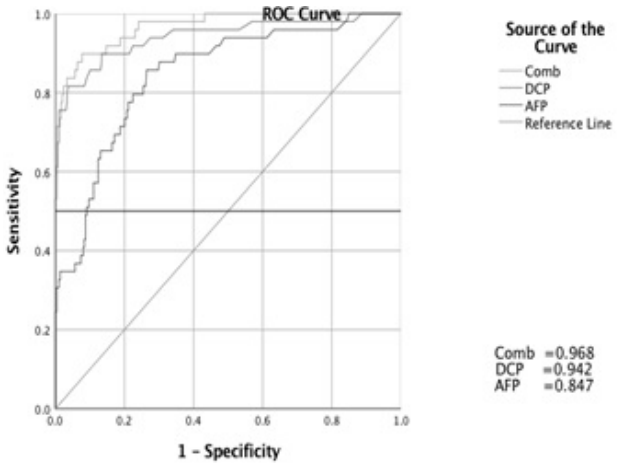


Зураг 3. DCP уургийн агууламж (BCLC ангиллаар)



Зураг 4. AFP уургийн агууламж (BCLC ангиллаар)

Харин AFP-ы агууламжийг дээрх ангиллын дагуу тодруулахад ялгаа илэрсэнгүй (p=0.691, Зураг 4). Мөн DCP, AFP-ы агууламж элэгний эс задралын шинжтэй (АЛАТ, АСАТ) хамааралгүй (r=0.187, p=0.946) байсан бол AFP ба АСАТ-ын хооронд сул хамаарал илрэв (r=0.127, p=0.022). Бид энэхүү судалгааны ажлаар DCP уургийн мэдрэг болон өвөрмөц чанарыг 2x2 хүснэгт байгуулан, тооцоолоход мэдрэг чанар нь 85%, өвөрмөц чанар нь 83% байсан бол PPV нь 47.4%, NPV 97.7% байна. Оношлуур үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу босго (cut off) утгыг ашиглан ROC анализаар тодруулж үзэхэд DCP уургийн мэдрэг чанар 93.8%, өвөрмөц чанар 84.2%, AFP-ы мэдрэг чанар нь 75%, өвөрмөц чанар 78.8% байна (Зураг 5).



Зураг 5. ROC анализаар DCP болон AFP уургийн өвөрмөц болон мэдрэг чанарыг тодорхойлсон дүн

Дүгнэлт: Ийлдсийн DCP уургийн агууламж ЭАӨ-гийн үед 486.7±621.1 mAU/mL; В вирүсийн шалтгаант архаг гепатитын үед 34.7±20.6 mAU/mL; В, Д вирүсийн шалтгаант архаг гепатитын үед 32.4±32.3 mAU/mL; С вирүсийн шалтгаант архаг гепатитын үед 30.6±14.1 mAU/mL харин харьцангуй эрүүл хүмүүст 27.2±9.2 mAU/mL байна. Ийлдсийн DCP уургийн агууламж харьцангуй эрүүл, ЭАӨ-тэй хүмүүс, вирүсийн шалтгаант архаг гепатиттай бүлгүүдэд ялгаатай (p<0.05) байна. Ийлдсийн DCP-ийн оношлогооны мэдрэг чанар 88.4%, өвөрмөц чанар нь 83.8% байна. Элэгний фиброзын зэрэг DCP уурагтай дунд (r=0.248, p<0.003), AFP-той хүчтэй (r=0.580, p>0.0001) хамааралтай байна.

Талархал: Энэхүү судалгааг хийх боломж олгон, бүх талын туслалцаа үзүүлсэн Элэгний төв эмнэлгийн хамт олон, тэр дундаа АУ-ны доктор Д.Наранжаргал болон Сисмекс компанийн Монгол дахь албан ёсны төлөөлөгч Пролианс ХХК-ийн хамт олонд талархсанаа илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018 Nov 1;68(6):394–424.*
2. *GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016 Oct 8;388(10053):1459–544.*
3. *Huang S, Jiang F, Wang Y, Yu Y, Ren S, Wang X, et al. Diagnostic performance of tumor markers AFP and PIVKA-II in Chinese hepatocellular carcinoma patients. Tumor Biology. 2017 Jun;39(6):101042831770576.*
4. *Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. 2018 Jul;69(1):182–236.*
5. *Weitz IC, Liebman HA. Des-γ-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: A critical review. Hepatology. 1993 Oct;18(4):990–7.*
6. *Marrero J. Des-Gamma Carboxyprothrombin Can Differentiate Hepatocellular Carcinoma from Nonmalignant Chronic Liver Disease in American Patients. Hepatology. 2003 May;37(5):1114–21.*
7. *Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin J-H, Han S, Saab S, et al. Des-γ-carboxyprothrombin, α-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2008 Oct;23(10):1541–8.*
8. *Javier Camacho J, Chávez-López M, Zúñiga-García V, Pérez-Carreón J, Avalos-Fuentes A, Escobar Y. Eag1 channels as potential early-stage biomarkers of hepatocellular carcinoma. Biologics: Targets and Therapy. 2016 Sep;Volume 10:139–48.*

Diagnostic performance of tumor marker DCP in Mongolian patients with HCC

Purevjargal B[1], Anir E[1], Altankhuu M[1], Sumiya B[1], Solongo B[1], Byambasuren O[1], Delgersaikhan Z[1], Oyungerel L[1], Zolzaya D[1], Myagmarjav B[1], Bekhbold D[1], Naranjargal D[1], Dahgwadorj Ya[1], Enkhsaikhan L[2], Zolmunkh N[2]

1Liver Center, 2MNUMS
Email: Purevjargal.mgl@gmail.com, Tel: 99777257

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer worldwide (for both genders) and the second most common cause of cancer death. Mongolia has the world's highest liver cancer mortality rate, and HCC is the main cause of mortality. The poor survival rate is, in part, related to the diagnosis of HCC at advanced stages where effective therapies have been lacking. This study aimed to investigate the diagnostic significance of des- gamma-carboxy prothrombin (DCP) in patients with chronic hepatitis and HCC.

Methods: All patients who visited at Liver Center Hospital from June 2019 to December 2019 were enrolled (n = 367). Participants were divided into five groups. The first group was healthy controls. These were otherwise healthy participants with no history of liver disease, normal liver enzyme levels and no viral hepatitis risk factors. The next 3 groups included participants with chronic hepatitis B, C, and D. The last group was patients who had HCC confirmed by imaging and pathological history. Serum levels of DCP and AFP were measured on a HISCL 5000 (Sysmex Tokyo, Japan) using the HISCL DCP Assay kit and the HISCL AFP Assay kit, respectively, following the manufacturer's instructions. Liver fibrosis was assessed by Fibroscan 502 (Echosens). Sensitivity and specificity were determined by ROC analysis. The statistical analyses were performed using SPSS software version 23.0.

Results: The mean level of DCP was 27.23±9.2 (mAU/mL) in the healthy group, 34.74±20.6 (mAU/mL) in the chronic hepatitis B group, 32.48±32.3 (mAU/mL) in coinfection of chronic hepatitis B and D group, 30.68±14.15 (mAU/mL) in chronic hepatitis C group, and 486.7±621 (mAU/mL) in HCC group. The ALT, AST, AFP and DCP levels were higher in the HCC group than other groups ($p<0.05$). AFP level was extremely influenced by liver fibrosis level regardless of HCC presence ($p=0.0001$). In Barcelona stages (BCLC), the DCP serum level was significantly higher in the group with HCC. The AFP serum level showed no significant differences based on the BCLC stage. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value at cut-off of 40 mAU/mL for DCP (AUC 0.942) were 89.8%, 84.6% 47.4% and 97.7%, respectively. The AFP at the same cut-off value was 10 ng/mL, with a sensitivity of 77.6% and a specificity of 79%. There was no significant difference between serum DCP level and ALT, AST level ($n=367$, $p=0.946$, 0.187), besides AFP value significantly correlated with AST level ($r= 0.127$, $p=0.022$).

Conclusion: There were significant differences in DCP and AFP levels among HCC and other groups. The AFP level significantly increased with fibrosis score, while DCP was relatively constant. The sensitivity and specificity of DCP would be higher if the cut-off value was 40 mAU/mL instead of 10 mAU/mL.

Key words: DCP, HCC, PIVKA II, AFP