

# РОЛЬ ОНКОМАРКЕРА PIVKA-II ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Т. АУБАКИРОВА<sup>1,2</sup>, Г.Б. АБДИЛОВА<sup>1</sup>, А.Н. НУРГАЛИЕВА<sup>1</sup>, Г.К. АБДИГАЛИЕВА<sup>1</sup>,  
Е. СЕРИКУЛЫГ, А.Д. БАЙЧАЛОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает шестое место по распространенности среди злокачественных новообразований в мире и составляет около 5,6% всех злокачественных новообразований человека. Несмотря на обнадеживающий прогресс в диагностике и лечении ГЦК, прогноз остается неудовлетворительным, поскольку 5-летняя общая выживаемость не превышает 10,3%. Однако при раннем выявлении и своевременном лечебном вмешательстве выживаемость может достигать 50-74%. К сожалению, около 50% случаев ГЦК диагностируется на поздней стадии.

Белок, индуцируемый отсутствием витамина К или антагонистом-II (PIVKA-II), также известный как дез-γ-карбокситротромбин (ДКП), является маркером, специфичным для ГЦК. Есть исследования, где повышенный уровень PIVKA-II в сыворотке был связан с ГЦК. Многие авторы показали, что PIVKA-II применим для наблюдения за ГЦК.

**Цель исследования** – сравнение эффективности серологических маркеров альфа-фетопротейна и дес-гамма-карбокситротромбина при ГЦК.

**Методы:** Был проведен обзор опубликованных статей о причине возникновения ГЦК и анализ литературных данных для сравнения эффективности онкомаркеров, в частности серологического маркера PIVKA-II и альфа-фетопротейна (АФП), в определении ГЦК.

**Результаты:** Опубликованные данные показывают важную роль онкомаркера PIVKA-II для ранней диагностики ГЦК, поскольку повышение уровня PIVKA-II у пациентов из группы риска является индикатором развития ГЦК через два года. Более высокая концентрация PIVKA-II может указывать на больший объем опухоли и более высокую клиническую стадию. Кроме того, уровни PIVKA-II у пациентов с ГЦК с метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами были значительно выше, чем у пациентов без метастазов, поэтому высокая концентрация PIVKA-II может в некоторой степени отражать плохой прогноз у пациентов с ГЦК.

**Заключение:** Согласно включенным в анализ публикациям, уровни PIVKA-II в сыворотке у пациентов с ГЦК были значительно выше, чем уровни, наблюдаемые у пациентов с доброкачественными заболеваниями печени и у здоровых людей. Более того, диагностическая способность PIVKA-II выше, чем у АФП: PIVKA-II показал более высокие значения и большую чувствительность и специфичность, чем у АФП. Таким образом, можно предположить высокую чувствительность и эффективность онкомаркера PIVKA-II при ранней диагностике ГЦК.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), белок, печень, биомаркер, сыворотка.

**Введение:** Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является самой частой первичной опухолью печени и отличается агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В случае поздней диагностики и несвоевременного лечения пятилетняя выживаемость не превышает 15% [1]. ГЦК занимает 5-е место среди наиболее распространенных злокачественных опухолей и второе – по смертности от онкологических заболеваний [2]. По данным GLOBOCAN 2018, Республика Казахстан находится на второй и третьей строке по показателям заболеваемости и смертности от ГЦК среди стран Центральной Азии [3]. В Республике Казахстан наибольшая заболеваемость и смертность от ГЦК наблюдаются в Западно-Казахстанской, Кызылординской и Восточно-Казахстанской областях. У мужчин значения заболеваемости и смертности в 2 раза выше, чем у женщин. Существенный рост заболеваемости отмечается у мужчин от 50 до 74 лет, а у женщин – от 55 до 79 лет при наличии вирусного гепатита С [4].

В связи с отсутствием клинических симптомов на ранних стадиях заболевания, у 60% пациентов ГЦК диагностируется поздно, нередко – на фоне мульти-

органного метастазирования [1, 4]. При обнаружении опухоли на ранней стадии заболевания прогноз относительно хороший, а 5-летняя выживаемость составляет более 70% [4-5].

Существует несколько гипотез канцерогенеза ГЦК, однако до сих пор главенствующей гипотезой остается вирусная. Так, вирус гепатита В инициирует развитие заболевания путем включения вирусного генома в ДНК клетки хозяина, что ведет к транслокации, точечным мутациям, делеции в местах встраивания генома вируса. При этом происходит перестройка ДНК гепатоцитов с повышением злокачественности ткани в результате снижения дифференциации клеток. Поверхностный антиген HBs подавляет ген апоптоза p53, который, в свою очередь, отвечает за супрессию клеточного деления, что приводит к бесконтрольному делению клеток. В норме гепатоциты экспрессируют трансформирующий фактор, индуцирующий апоптоз. При гепатите в клетках опухоли отсутствует трансформирующий фактор α, который подавляется HBs-антигеном, что и ведет к нарушению клеточного цикла [6].

Распространенность вирусного гепатита В по результатам скрининга в 2012 году в Казахстане составила 16,3 на 100 тысяч населения [6]. Серологические признаки перенесенной или текущей HBV-инфекции определяются примерно у 1/3 всего населения Земли, причем 350-400 млн человек являются хроническими носителями поверхностного антигена HBV (HBsAg) [3].

Вирус гепатита С поддерживает дегенеративную и некротическую активность гепатоцитов. ГЦК чаще развивается у больных с 1b-генотипом хронического вирусного гепатита С, поскольку белок NS5A 1b-генотипа HCV блокирует интерферон-зависимую протеинкиназу, которая, в норме, обеспечивает противовирусную активность и супрессию опухоли. Кроме того, ГЦК может наблюдаться на фоне врожденных заболеваний печени, таких как гемохроматоз, дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина, тирозинемии. У пациентов с данными патологиями отмечаются мутации в генах гепатоцитов, ответственных за репарацию ДНК, контроль деления и апоптоза клетки [7].

В Японии, США, Латинской Америке и Европе вирусный гепатит С считается главной причиной развития ГЦК. Частота развития ГЦК составляет 2-8% в год среди пациентов с хроническим гепатитом С и диагностированным циррозом печени. В Японии смертность от ГЦК в настоящее время более чем втрое превышает показатель середины 1970-х [8, 9].

В Казахстане ежегодно регистрируют более 6 тыс. случаев впервые выявленных хронических вирусных гепатитов. Из них, на долю хронического вирусного гепатита В приходится 48%, хронического вирусного гепатита С – 52%. При этом, наиболее высокая заболеваемость хроническими формами вирусных гепатитов (около 87%) регистрируется в возрастной группе от 30 до 60 лет [7].

Третьей по распространенности причиной ГЦК является алкогольный цирроз печени. Так, в США ГЦК отмечается у 15% пациентов, употребляющих алкогольные напитки регулярно и в больших дозах. При этом основным звеном, приводящим к ГЦК, становится воспалительный процесс в печени, сопровождающийся оксидантным повреждением гепатоцитов [7].

К факторам риска развития ГЦК относятся:

Ко-инфекция HBV+HCV, при которой кумулятивный риск развития ГЦК повышается на 35%. Кроме того, HBV-инфекция сама по себе может приводить к малигнизации даже в отсутствие цирроза печени. Пятилетний кумулятивный риск ГЦК у таких пациентов, составляет от 10% в западных странах до 15% в странах с высокой заболеваемостью ХГВ [10];

HCV-инфекция, которая имеется у каждого третьего больного ГЦК [7].

Был проведен обзор литературы для определения эффективности онкомаркера PIVKA-II, так как ранняя диагностика повышает эффективность лечения ГЦК. Прогноз больных ГЦК напрямую связан со стадией опухолевого процесса. При обнаружении рака печени на ранних стадиях проведенные лечебные мероприятия после резекции либо трансплантации печени могут улучшить показатели выживаемости до 70%. Напротив, на поздних стадиях злокачественного процесса возможно проведение только паллиативного лечения, которое может увеличить выживаемость пациентов не более чем на один год [11].

**Цель исследования** – сравнение эффективности серологических маркеров альфа-фетопротейна и дес-гамма-карбокситротромбина при ГЦК.

**Материалы и методы:** Был проведен обзор опубликованных статей о причине возникновения ГЦК и анализ литературных данных для сравнения эффективности онкомаркеров, в частности серологического маркера PIVKA-II и АФП, в определении ГЦК. Поиск проводился по базам данных PubMed и Scopus среди источников, опубликованных на английском языке, а также среди отечественных публикаций. Глубина поиска составила 5 лет. Кроме того, в обзор были включены случаи, интересные для оценки эффективности онкомаркеров, из публикации 2004 года.

**Результаты:** Хотя сывороточный АФП является наиболее исследованным опухолевым маркером ГЦК и считается золотым стандартом, с которым сравниваются другие маркеры, примерно у 30% пациентов, особенно на ранних стадиях заболевания, было обнаружено нормальное содержание АФП [12]. Повышенные уровни АФП также могут наблюдаться у пациентов с циррозом печени или обострением хронического гепатита [13]. Ультразвуковое исследование является важным инструментом диагностики, однако результативность зависит от опыта оператора [12]. Соответственно, необходимо исследовать значимость других биомаркеров в диагностике ГЦК, включая PIVKA-II.

В настоящее время внепеченочные очаги ГЦК или мультифокальный рост опухоли на момент постановки диагноза регистрируют примерно в 15% и 75% случаев, соответственно. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что при проведении адекватного скринингового обследования не менее двух раз в течение одного года количество летальных случаев уменьшается на 37% [12].

К методам скрининга относятся: ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и серологические маркеры. Таким образом при использовании онкомаркера PIVKA-II мы можем повысить долю пациентов, у которых ГЦК выявляется на ранней стадии, и тем самым повысить эффективность лечения.

Альфа-фетопротейн (АФП) – гликопротеин, который вырабатывается в эмбриональном желточном мешке, печени и эпителии кишечника плода. Молекулярная масса белка – около 70 000 дальтон, период его полураспада, составляет 5-7 дней. В организме плода, он выполняет функции альбумина взрослого человека: осуществляет транспорт некоторых веществ, необходимых для развития плода, связывает эстрогены, ограничивая их влияние на развивающийся организм, и защищает от негативного воздействия иммунной системы матери [13].

Причины образования АФП при раке печени у взрослых пациентов еще не установлены. Предполагается, что эмбриоспецифические клетки появляются в злокачественной опухоли по причине нарушения межклеточно-матриксных взаимодействий, таким образом при низком уровне дифференциации нового поколения опухолевых клеток, процесс возобновляется через синтез АФП [14].

С 1970-х годов АФП используется в качестве маркера для диагностики ГЦК. Увеличение уровня АФП более 10 мкг/л отмечено почти в 75% случаев ГЦК [15]. Анализ уровня сывороточного АФП по-прежнему считается са-

мым важным маркером для диагностики ГЦК. Этот метод может использоваться вместе с УЗИ для повышения диагностической ценности. Однако значения АФП могут быть высокими при некоторых незлокачественных заболеваниях печени (гепатит, цирроз без узлов ГЦК), а также могут быть низким у некоторых пациентов с ГЦК [16].

Одним из новых маркеров является дес-гамма-карбокситротромбин (ДКП), повышение уровня которого наблюдается у 67% больных ГЦК, причем только у 8% больных с малыми размерами опухолей (< 2 см). Данный маркер также известен как PIVKA-II (протеин, индуцируемый отсутствием витамина К или антагонистом-II) – патологический неактивный протромбин с недостаточным карбоксилированием 10 остатков глютаминовой кислоты на N-концах, что является результатом посттрансляционного дефекта предшественника протромбина в клетках ГЦК. Десакарбоксилированный протромбин функционально дефективен из-за невозможности привязывать кальций и фосфолипиды. В случае злокачественной трансформации в гепатоцитах происходит нарушение витамин-К-зависимого пути карбоксилирования  $\gamma$ -глутаминовой кислоты, что ведет к образованию дез-гамма-карбокситротромбина (ДКП). В норме PIVKA-II отсутствует в сыворотке крови людей. PIVKA-II эффективно увеличивает частоту обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы, поэтому используется как дополнение к АФП. PIVKA-II также используется в прогнозе гепатоцеллюлярной карциномы. При наличии ГЦК уровень данного белка значительно превышает таковой у больных с хроническим гепатитом или циррозом печени. Ранее утверждалось, что чувствительность ДКП зависит от размеров опухоли: так, в случае размеров новообразования более 5 см она сопоставима с чувствительностью АФП [17]. Впервые в 1984 году Liebman и соавторы описали высокий уровень PIVKA II у пациентов с первично диагностированной ГЦК, а также при её рецидиве. Некоторые исследователи считали, что PIVKA-II превосходит АФП и может заменить его при диагностике ГЦК [16], однако большинство исследований не пришли к такому выводу. Они предположили, что комбинированное обнаружение PIVKA-II и АФП может улучшить диагностику ГЦК по сравнению с использованием каждого биомаркера по отдельности [18].

В последнее время большое внимание уделяется диагностической роли PIVKA-II. В норме витамин К необходим для синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX и X в печени. В отсутствие витамина К или в присутствии антагонистов подавляется активность витамин К-зависимой карбоксилазы, что приводит к нарушению карбоксилирования N-концевых остатков глютаминовой кислоты факторов свертывания крови. Этот аномальный фактор свертывания крови не может выполнять функцию свертывания крови и известен как протромбин, индуцируемый отсутствием витамина К, или антагонист-II (PIVKA-II) [19].

В 2009 году японские врачи М. Kobayashi, K. Ikeda, Y. Kawamura и др. показали, что уровни PIVKA-II в сыворотке у пациентов с ГЦК были значительно выше, чем уровни, наблюдаемые у пациентов с доброкачественными заболеваниями печени и у здоровых людей. Более того, диагностическая способность PIVKA-II была выше, чем у АФП, на что указывали показатели диагностической эффективности, PIVKA-II показал более высокие значения и большую чувствительность и специфичность, чем у АФП [17]. Специфическое увеличение PIVKA-II при ГЦК указывало

на то, что PIVKA-II может быть потенциальным маркером ГЦК. Некоторые исследователи полагали, что это может быть связано с аномальными ферментами, связанными с метаболизмом витамина К, образующимися во время злокачественной трансформации гепатоцитов, которые могут привести к повышению уровня PIVKA-II [18].

Проведённые исследования онкомаркеров показали возможность использования ДКП для ранней диагностики ГЦК, поскольку повышение уровня ДКП наблюдается у 67% больных ГЦК. А как нам известно, при ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы, выживаемость пациентов возрастает до 70%.

PIVKA-II может играть важную дополнительную роль для АФП, поэтому более желательно совместное применение PIVKA-II и АФП. Некоторые исследователи оценили диагностическую ценность PIVKA-II в группе с отсутствием АФП. Исследование показало, что PIVKA-II показал умеренную диагностическую способность, для АФП-негативных пациентов с ГЦК, что еще раз доказало дополнительную роль PIVKA-II для АФП в диагностике ГЦК [18-20].

По данным представленных в обзоре статей, онкомаркер PIVKA-II является более эффективным при ГЦК по сравнению с другими онкомаркерами. Собранные данные также позволяют предположить, что применение ДКП в совокупности с АФП может показать наилучший результат среди других онкомаркеров.

Согласно обзору литературных данных, высокий уровень PIVKA-II у пациентов из группы риска является индикатором развития ГЦК через два года. Более высокая концентрация PIVKA-II может указывать на более значительный объем опухоли и более высокую клиническую стадию. Кроме того, уровни PIVKA-II были значительно выше у пациентов с ГЦК с метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами, чем у пациентов без метастазов [21]. Следовательно, высокая концентрация PIVKA-II может, в некоторой степени, отражать плохой прогноз у пациентов с ГЦК [22, 23].

**Обсуждение:** Таким образом, диагностическая ценность PIVKA-II является спорной. До сих пор обсуждается, существует ли корреляция между PIVKA-II и АФП и действительно ли PIVKA-II может полностью заменить или дополнить роль АФП в диагностике ГЦК [20]. Кроме того, недостаточно изучена взаимосвязь между PIVKA-II и клинико-патологическими характеристиками, а также роль PIVKA-II в оценке лечебных эффектов ГЦК. Эти результаты могут способствовать более полному пониманию значения PIVKA-II при ГЦК.

Изучалась взаимосвязь между PIVKA-II и прогрессированием и прогнозом ГЦК. Так, в 2017 году китайские исследователи анализировали клинико-патологические характеристики, включая пол, возраст, размер и количество опухоли, стадию опухоли, метастазы, общую классификацию, дифференциацию и осложнения у пациентов с ГЦК, и обнаружили, что уровни PIVKA-II в сыворотке положительно коррелировали со стадией и размером опухоли. Это позволяет предположить, что PIVKA-II может играть роль в прогнозировании тяжести заболевания. В общей сложности 1016 пациентов с ГЦК были обнаружены с помощью PIVKA-II, в этом исследовании. При использовании онкомаркера PIVKA-II были выявлены пациенты с первичной опухолью (88,7% от всех исследованных пациентов), а пациенты с метастазами ГЦК составляли 61,3%. Уровни PIVKA-II были значительно выше в группе продвинутой стадии (4650,0 мМЕ/мл, 667,0-33

438,0 мМЕ/мл), чем в группе ранней стадии (104,5 мМЕ/мл, 61,0-348,8 мМЕ/мл;  $P < 0,001$ ). Уровни PIVKA-II были значительно повышены в группе рецидива, чем в группе выздоровления ( $P < 0,001$ ). В общей сложности было отобрано 1054 пациента с положительным PIVKA-II которые не имели ГЦК. Среди них наибольшую долю занимал цирроз печени (46,3%), за ним следовали гепатиты (20,6%) и доброкачественные узлы (15,3%).

В нескольких исследованиях PIVKA-II упоминалась его роль в оценке лечебного эффекта. Анализ изменений уровней PIVKA-II в сыворотке у пациентов с ГЦК, получавших хирургическое лечение, показал значительную разницу уровней PIVKA-II в сыворотке у пациентов с ГЦК до и после операции. Это позволяет предположить возможность использования PIVKA-II в качестве показателя для оценки лечебных эффектов хирургии рака печени. Кроме того, изменения уровня PIVKA-II после операции были более значительными, чем изменения уровня АФП, что может быть связано с более коротким периодом полувыведения PIVKA-II из сыворотки (40-72 ч), чем у АФП (5-7 дней) [24, 25]. Эти данные свидетельствуют о том, что PIVKA-II может более своевременно отражать лечебные эффекты операции по поводу рака печени.

Таким образом, PIVKA-II можно считать многообещающим биомаркером для диагностики ГЦК. Большинство исследований показали отсутствие корреляции между PIVKA-II и АФП при ГЦК, в некоторых исследованиях была показана слабая корреляция между ними.

**Заключение:** Представленный обзор литературы по вопросам лабораторной диагностики ГЦК и использования скринингового биомаркера PIVKA-II показал актуальность и своевременность определения PIVKA-II при ГЦК и его значимость в диагностике и прогнозе данного заболевания. Впервые данный метод был внедрен в клиническую диагностику в АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» в конце 2021 г. В данный момент набирается материал для полного анализа применения PIVKA-II при ГЦК. Мы надеемся получить и в дальнейшем опубликовать статистически достоверный и научно обоснованный результат в целях диагностики и прогноза ГЦК.

#### Список использованных источников:

- Sharma R. Descriptive epidemiology of incidence and mortality of primary liver cancer in 185 countries: Evidence from GLOBOCAN 2018 // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 50(12). – P. 1370-1379. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa130>.
- Arnold M., Abnet C.C., Neale R.E., Vignat J., Giovannucci E.L., McGlynn K.A., Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159(1). – P. 335-349. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068>.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68(9). – P. 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Kudo M., Matsui O., Iizumi N., Iijima H., Kadoya M., Imai Y., Okusaka T., Miyayama S., Tsuchiya K., Ueshima K., Hiraoka A., Ikeda M., Ogasawara S., Yamashita T., Minami T., Yamakado K., Liver Cancer Study Group of Japan. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan // *Liver Cancer.* – 2014. – Vol. 3(3-4). – P. 458-468. <https://doi.org/10.1159/000343875>.
- Tsuchiya N., Sawada Y., Endo I., Saito K., Uemura Y., Nakatsura T. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21(37). – P. 10573-10583. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10573>.
- Шайзадина Ф.М., Бейсекова М.М., Кутышева А.Т., Абуова Г.Т., Мендибай С.Т., Кудайбердиева С.М. Эпидемиологическая ситуация вирусных гепатитов в небольшом городе центрального Казахстана // *Межд. Ж. Прикл. Фундам. Иссл.* [Shajzadina F.M., Beisekova M.M., Kutyshva A.T., Abuova G.T., Mendibaj S.T., Kudajberdieva S.M. Epidemiological

eskaya situaciya virusnyx gepatitov v nebol'shom gorode central'nogo Kazaxstana // *Mezhd. Zh. Prikl. Fundam. Issl. (in Russ.)*. – 2013. – №8(3) – С. 88-89. <https://applied-research.ru/article/view?id=3891>.

- Singal A.G., Pillai A., Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis // *PLoS Med.* – 2014. – Vol. 11(4). – P. e1001624. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001624>.
- Reichl P., Mikulits W. Accuracy of novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: an update for clinicians (review) // *Oncol. Rep.* – 2016. – Vol. 36(2). – P. 613-625. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4842>.
- Singal A.G., Mittal S., Yerokun O.A., Ahn C., Marrero J.A., Yopp A.C., Parikh N.D., Scaglione S.J. Hepatocellular carcinoma screening associated with early tumor detection and improved survival among patients with cirrhosis in the US // *Am. J. Med.* – 2017. – Vol. 130(9). – P. 1099-1106. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.021>.
- White D.L., Thrift A.P., Kanwal F., Davila J., El-Serag H.B. Incidence of hepatocellular carcinoma in all 50 United States, from 2000 through 2012 // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152(4). – P. 812-820. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.020>.
- Marrero J.A., Ahn J., Reddy K.R., American college of gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions // *Am J. Gastroenterol.* – 2014. – 109(9). – P. 1328-1347. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.213>.
- Axley P., Ahmed Z., Ravi S., Singal A.K. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: A narrative review // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2018. – Vol. 6(1). – P. 79-84. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00067>.
- Masuzaki R., Yoshida H., Omata M. Interferon reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis C Virus-related chronic hepatitis/liver cirrhosis // *Oncology.* – 2010. – Vol. 78(1). – P. 17-23. <https://doi.org/10.1159/000315225>.
- Nakamura S., Nouse K., Sakaguchi K., Ito Y.M., Ohashi Y., Kobayashi Y., Toshikuni N., Tanaka H., Miyake Y., Matsumoto E., Shiratori Y. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101(9). – P. 2038-2043. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00681.x>.
- Bralic V. Hepatocellular carcinoma – news in diagnosis, follow up and treatment and role of family physician // *Acta Med. Croatica.* – 2015. – Vol. 69(4). – P. 327-331. <https://hrcak.srce.hr/154162>.
- Malek N.P., Schmidt S., Huber P., Manns M.P., Greten T.F. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111(7). – P. 101-106. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0101>.
- Lai S.W., Chen P.C., Liao K.F., Muo C.H., Lin C.C., Sung F.C. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107(1). – P. 46-52. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.384>.
- Donadon V., Balbi M., Mas M.D., Casarin P., Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30(5). – P. 750-758. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02223.x>.
- El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365(12). – P. 1118-1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001683>.
- Kitamura S., Kai K., Nakamura M., Tanaka T., Ide T., Noshiro H., Sueoka E., Aishima S. Cytological comparison between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma by image analysis software using touch smear samples of surgically resected specimens // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14(9). – P. 2301. <https://doi.org/10.3390/cancers14092301>.
- Benson A.B., D'Angelica M.I., Abbott D.E., Anaya D.A., Anders R., Are C., Bachini M., Borad M., Brown D., Burgoyne A., Chahal P., Chang D.T., Cloyd J., Covey A.M., Glazer E.S., Goyal L., Hawkins W.G., Iyer R., Jacob R., Kelley R.K., Kim R., Levine M., Palta M., Park J.O., Raman S., Reddy S., Sahai V., Scheffer T., Singh G., Stein S., Vauthey J.N., Venook A.P., Yopp A.P., McMillian N.R., Hochstetler C., Darlow S.D. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2021. – Vol. 19(5). – P. 541-565. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0022>.
- Peng Z.W., Zhang Y.J., Liang H.H., Lin X.J., Guo R.P., Chen M.S. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial // *Radiology.* – 2012. – Vol. 262(2). – P. 689-700. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110637>.
- Chang C., Chau G.Y., Lui W.Y., Tsay S.H., King K.L., Wu C.W. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver // *Arch. Surg.* – 2004. – Vol. 139(3). – P. 320-325. <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.3.320>.
- Sempokuya T., Wong L.L. Ten-year survival and recurrence of hepatocellular cancer // *Hepatoma Res.* – 2019. – Vol. 5. – P. 38. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2019.013>.
- Mulier S., Mulier P., Ni Y., Miao Y., Dupas B., Marchal G., De Wever I., Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours // *Br. J. Surg.* – 2002. – Vol. 89. – P. 1206-1222. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02168.x>.

**ТҰЖЫРЫМ**
**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМАДАҒЫ PIVKAII ОНКОМАРКЕРІНІҢ РӨЛІ:  
ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

*A.T. Aubaikirova<sup>1,2</sup>, G.B. Abdilova<sup>1</sup>, A.N. Nurgaliev<sup>1</sup>, G.K. Abdigaliev<sup>1</sup>, E. Serikuly<sup>1</sup>, A.D. Baichalova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>«А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) әлемдегі ең көп таралған қатерлі ісіктердің арасында алтыншы орын алады және адамның барлық қатерлі ісіктерінің 5,6%-ын құрайды. ЦКБ диагностикасы мен емдеудегі үміт күттіретін прогреске қарамастан, болжам қанағаттанарлықсыз болып қалуда, яғни 5 жылдық жалпы өмір сүру деңгейі 10,3%-дан төмен. Алайда, егер ерте анықтау және емдік араласу уақтылы жүргізілсе, өмір сүру деңгейі 50-74% жетуі мүмкін. Бірақ, өкінішке орай, ЦКБ жағдайларының шамамен 50%-ы кеш сатысында диагноз қойылады.

**Зерттеу мақсаты:** ГЦК жанындағы альфа-фетопротейн және дес-гамма-карбокситромбин серологиялық маркерлерінің тиімділігін салыстыру.

**Әдістері:** скрининг, ультрадыбыстық зерттеу, гепатоцеллюлярлық карциноманы ерте диагностикалау үшін онкомаркерлерді қолдану.

**Нәтижелері:** онкомаркерлерге жүргізілген зерттеулер кезінде дес-гамма-карбокситромбин (ДКП) пайдалану кезінде деңгейінің жоғарылауы ГЦК-мен ауыратын науқастардың 67%-ында байқалатын ерте диагностика жүргізуге болатындығы атап өтілді. Гепатоцеллюлярлық карциноманы ерте диагностикалау кезінде біз білетіндей, пациенттердің өмір сүру деңгейі 70%-ға дейін артады. DCP PIVKA-II ретінде де белгілі (К дәрумені немесе антагонист-II болмауынан туындаған ақуыз).

**Қорытынды:** К дәрумені немесе антагонист-II (PIVKA-II) болмауынан туындаған ақуыз, сонымен қатар дез-γ-карбокситромбин (DCP)-бұл ГЦК-ге тән тағы бір маркер. Сарысуағы PIVKA-II деңгейінің жоғарылауы ГЦК-мен байланысты болатын зерттеулер бар. Көптеген зерттеулер PIVKA-II ГЦК-ны бақылау үшін қолданылатынын және ұсыныста ұсынылғанын көрсетті жапондық бауыр қоғамы, PIVKA-II биомаркерінің анықтамасы өте жақсы нәтижелерге қол жеткізуге мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** гепатоцеллюлярлық карцинома, ақуыз, бауыр, биомаркер, сарысу.

**ABSTRACT**
**THE ROLE OF PIVKAII ONCOMARKER IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA:  
A LITERATURE REVIEW**

*A.T. Aubaikirova<sup>1,2</sup>, G.B. Abdilova<sup>1</sup>, A.N. Nurgaliev<sup>1</sup>, G.K. Abdigaliev<sup>1</sup>, Ye. Serikuly<sup>1</sup>, A.D. Baichalova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>National Scientific Center of Surgery named after A.N. Syzganov» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Hepatocellular carcinoma (HCC) ranks sixth among the most common malignant neoplasms in the world and accounts for about 5.6% of all human malignant neoplasms. Despite encouraging progress in the diagnosis and treatment of HCC, the prognosis remains unsatisfactory, i.e., with a 5-year overall survival rate below 10.3%. However, the survival rate can reach 50-74% if early detection and therapeutic intervention are carried out on time. However, unfortunately, about 50% of HCC cases are diagnosed at a late stage.

The protein induced by the absence of vitamin K or antagonist-II (PIVKA-II), also known as Des-γ-carboxyprothrombin (DCP), is another marker specific to HCC. In several studies, elevated PIVKA-II serum levels were associated with HCC. Many authors have proven the PIVKA-II applicability for HCC monitoring.

**This study aimed to compare the efficiency of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin serological markers in HCC.**

**Methods:** The study included the review of published articles on the causes of HCC and the analysis of literature to compare cancer markers efficacy, including PIVKA-II and alpha-fetoprotein (AFP), in detecting HCC.

**Results:** The published results evidence an important role of PIVKA-II in HCC early detection, since PIVKA-II elevation in risk-group patients predicts HCC development in two years. Higher PIVKA-II levels can indicate a bigger tumor or a higher clinical stage. Besides, HCC patients with metastasis to the lymph nodes and distant metastasis had much higher PIVKA-II levels compared to non-metastatic patients. So, high PIVKA-II levels can to a certain extent reflect poor prognosis in HCC patients.

**Conclusion:** The reviewed publications report much higher PIVKA-II serum levels in patients with HCC compared to patients with benign liver diseases or healthy people. Besides, PIVKA-II has a higher diagnostic capacity than AFP due to its higher levels, sensitivity, and specificity. Thus, we can expect high sensitivity and efficiency of the PIVKA-II oncomarker in HCC early diagnostics.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, protein, liver, biomarker, serum.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Абдилова Г.Б.; научный дизайн – Аубакирова А.Т.; исполнение заявленного научного исследования – Серикұлы Е., Байчалова А.Д., Абдигалиева Г.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Аубакирова А.Т., Серикұлы Е., Нурғалиева А.Н.; создание научной статьи – Абдилова Г.Б., Аубакирова А.Т., Нурғалиева А.Н.

**Сведения об авторах:**

**Аубакирова А.Т.** – ученый секретарь АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Специалист ЦМГИ АО «КазНИИОИР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77019513192, e-mail: biolog-aigul@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7585-2898>;

**Абдилова Г.Б.** – заведующая КДЛ АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77019911346, e-mail: gulnur\_abdilova@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7587-412X>;

**Нурғалиева А.Н. (корреспондирующий автор)** – Старший научный сотрудник АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан, улица Желтоқсан 62, Республика Казахстан, тел. +77786690021, e-mail: aigul.nur10792@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2849-3487>;

**Абдигалиева Г.К.** – врач-лаборант АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772307009, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6904-1455>;

**Серикұлы Е.** – врач-хирург АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77011237023, e-mail: erbol\_serikuly@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3423-9533>;

**Байчалова А.Д.** – врач-лаборант АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023115544, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3860-9017>.