

Utilidad del biomarcador *PIVKA II* como herramienta de detección temprana de hepatocarcinoma

Utility of the *PIVKA II* biomarker as a tool for early detection of hepatocarcinoma

Willinton Eraso¹, Brandon Alexander Gutiérrez², Jennifer Carolina Gutiérrez³, Carmen Cecilia Almonacid⁴

Resumen

El carcinoma hepatocelular es la neoplasia hepática más común y una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. La detección temprana es crucial para mejorar los pronósticos y la supervivencia, sin embargo, la mayoría de pacientes se diagnostican en estadios tumorales avanzados, lo que resulta en la pérdida de valiosas oportunidades de tratamiento. A pesar del uso estandarizado de imágenes como el ultrasonido bianual y la medición de alfafetoproteína, el tamizaje sigue siendo subóptimo. Por ello, se ha propuesto a *PIVKA-II* como biomarcador de utilidad clínica en el diagnóstico temprano, incluso en el contexto de medición de alfafetoproteína negativa, con una alta sensibilidad y especificidad para la detección de tumores pequeños y una alta capacidad de discriminación para el carcinoma hepatocelular de etiología viral o metabólica. *PIVKA-II* es una forma anómala de protrombina, con ausencia de γ -carboxilación en uno o más de sus residuos de ácido glutámico, alterando su interacción con otros factores de la cascada de coagulación. Esta modificación postraduccional se ve favorecida por una disminución de la actividad enzimática de la γ -glutamyl carboxilasa en el contexto del microambiente tumoral. Múltiples controversias surgen respecto a los valores de corte óptimos para el cribado, los métodos de medición más apropiados y su rendimiento diagnóstico de manera aislada o en combinación con otros biomarcadores.

1. Grupo de Investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8312-3454>
Google académico: <https://scholar.google.com/citations?hl=es&user=hmsuVToAAAAJ>

2. Grupo de Investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5940-7933>
Google académico: <https://scholar.google.com/citations?hl=es&user=G6mzbzIAAAAAJ>

3. Grupo de Investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6597-6368>
Google académico: <https://scholar.google.com/citations?user=6KW1TiIAAAAAJ&hl=es>

4. Grupo de Investigación ECZA, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá Colombia. Grupo de investigación GICAEDS, Universidad Santo Tomás, Bogotá Colombia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4793-5183>
Google académico: <https://scholar.google.com/citations?user=nWwy4YwAAAAJ&hl=es>

Correspondencia: weraso@unicolmayor.edu.co

Palabras clave: *PIVKA-II*, Carcinoma hepatocelular, α -Fetoproteína, Biomarcador tumoral, Deficiencia de vitamina K.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the most common liver neoplasm and one of the leading causes of cancer mortality worldwide. Early detection is crucial to improve prognoses and survival, yet most patients are diagnosed at advanced tumor stages, resulting in the loss of valuable treatment opportunities. Despite the standardized use of imaging such as biannual ultrasound and alpha-fetoprotein measurement, screening remains suboptimal. Therefore, PIVKA-II has been proposed as a clinically useful biomarker in early diagnosis, even in the context of negative alpha-fetoprotein measurement, with high sensitivity and specificity for detection of small tumors and high discriminatory ability for differentiating hepatocellular carcinoma of viral or metabolic etiology. PIVKA-II is an anomalous form of prothrombin, with absence of γ -carboxylation on one or more of its glutamic acid residues, altering its interaction with other factors of the coagulation cascade. This post-translational modification is favored by a decrease in the enzymatic activity of γ -glutamyl carboxylase in the context of the tumor microenvironment. Multiple controversies arise regarding the optimal cut-off values for screening, the most appropriate measurement methods and its diagnostic performance in isolation or in combination with other biomarkers.

Keywords: *PIVKA-II*, Hepatocellular Carcinoma, Alpha-Fetoprotein, Tumor Biomarkers, Vitamin K Deficiency.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (*CHC*) es un cáncer muy agresivo y potencialmente mortal, que ocupa la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. Es el tipo más común de cáncer primario de hígado y representa alrededor del 90% de los casos (1), con un aumento estimado del 62% en 2040 (2). La supervivencia ge-

neral a 5 años de los pacientes con cáncer de hígado es actualmente del 10% al 20% (3) y se considera asociada con dificultades en el diagnóstico temprano, la alta recurrencia tras el tratamiento y alta heterogeneidad de las células tumorales. A nivel mundial, el CHC presenta una distribución geográfica heterogénea, con Asia concentrando el 72% de los casos, seguida de Europa (10%), África (8%), Norteamérica y Latinoamérica

(5%), lo que refleja diferencias en la prevalencia de factores de riesgo entre regiones. En Colombia, entre 2007 y 2013, el CHC fue responsable de más de 10.000 muertes, ocupando el séptimo lugar en mortalidad por cáncer, con una prevalencia estimada de 2,8 a 3,2 casos por 100.000 habitantes (4). La incidencia en el país se estima en 3.6 casos por cada 100.000 habitantes, siendo el consumo de alcohol y las infecciones virales, los principales factores de riesgo (5-7).

Si se detecta tempranamente, el *CHC* puede curarse con un excelente pronóstico a largo plazo (8). Las principales opciones terapéuticas incluyen hepatectomía, ablación local o trasplante hepático, las cuales se basan en la detección oportuna del *CHC* a través de la vigilancia activa en poblaciones de alto riesgo, tales como pacientes con hepatitis crónica en fase de cirrosis (9).

De acuerdo con las guías de práctica clínica basadas en la evidencia de diferentes sociedades científicas internacionales, el seguimiento con ecografía abdominal con o sin medición de alfa-fetoproteína (AFP) bianual para poblaciones de alto riesgo se recomienda como la principal modalidad de tamizaje. De hecho, la AFP se ha usado comúnmente como biomarcador para la detección de *CHC* y para monitorizar el curso de la enfermedad (10). Sin embargo, este marcador tumoral no se expresa en un 80% de los tumores pequeños (<2cm). Además,

los pacientes con cirrosis hepática pueden tener elevaciones transitorias de AFP en ausencia de un diagnóstico oncológico (8). En general, el tamizaje para el carcinoma hepatocelular sigue siendo subóptimo, ya que la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios tumorales avanzados, lo que resulta en la pérdida de valiosas oportunidades para un tratamiento curativo y, a su vez, contribuye a un pronóstico extremadamente desfavorable (11,12). Por lo tanto, múltiples estrategias se han propuesto para mejorar el diagnóstico en etapas tempranas, con especial atención al estudio de nuevos biomarcadores altamente sensibles y específicos (13).

En específico, la Proteína Inducida por la Ausencia de Vitamina K o Antagonista II (*PIVKA-II*), también conocida como des gamma-carboxiprotrombina (*DGP*), un precursor aberrante de la protrombina generada durante la transformación maligna de los hepatocitos ha mostrado un mayor rendimiento diagnóstico en comparación con la AFP, con niveles más altos asociados con peores desenlaces clínicos (14,15). A pesar de que múltiples investigaciones han demostrado la utilidad de la medición de *PIVKA-II* como biomarcador diagnóstico y pronóstico, aún existe incertidumbre respecto a su aplicación clínica, su rendimiento diagnóstico durante la vigilancia del *CHC*, su costo-efectividad y tasa de falsos positivos. Por lo tanto, esta revisión pretende sintetizar y discutir la

evidencia científica disponible respecto a la aplicación clínica de *PIVKA-II* como biomarcador para el diagnóstico temprano de pacientes con *CHC*.

Materiales y métodos

Protocolo de búsqueda: se realizó una revisión crítica de la literatura de artículos en las bases de datos PubMed, Google Scholar y ScienceDirect, utilizando las palabras clave en términos simples y Medical Subject Headings (MeSH). La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés y aquellos publicados entre 2019 y 2024. Como criterio adicional de inclusión se consideró que los estudios evaluaran el uso del biomarcador *PIVKA-II* para la detección temprana de pacientes con *CHC*. Se excluyeron artículos de revisión y artículos retractados. Dentro de la estrategia de búsqueda, se utilizaron las siguientes palabras clave vinculadas mediante los operadores booleanos “OR” y “AND”: “*PIVKA-II*”, “DCP”, “carcinoma hepatocelular”, “diagnóstico”, “diagnóstico temprano”. Así mismo, se revisaron artículos citados por los estudios potenciales, para incluir bibliografía adicional suplementaria. La selección por título y resumen la realizaron dos autores de manera independiente.

Selección de artículos: la selección de artículos se realizó siguiendo la metodología PRISMA (16). De los 158 artículos obte-

nidos utilizando los criterios de búsqueda, 7 se consideraron entradas duplicadas y 1 se trataba de un artículo retractado. Luego de eliminarlos, los artículos fueron seleccionados por título y resumen, eliminando 53 artículos considerados como irrelevantes e inexactos, obteniendo un compilado de 93 artículos para su lectura completa. Posteriormente, se descartaron 38 artículos tras la revisión del texto completo y 4 más de los cuales no se disponía de texto completo, quedando así 51 artículos que constituyen la base de la presente revisión de la literatura. Presentamos información actual derivada de ensayos clínicos, estudios observacionales retrospectivos, prospectivos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo del proceso.

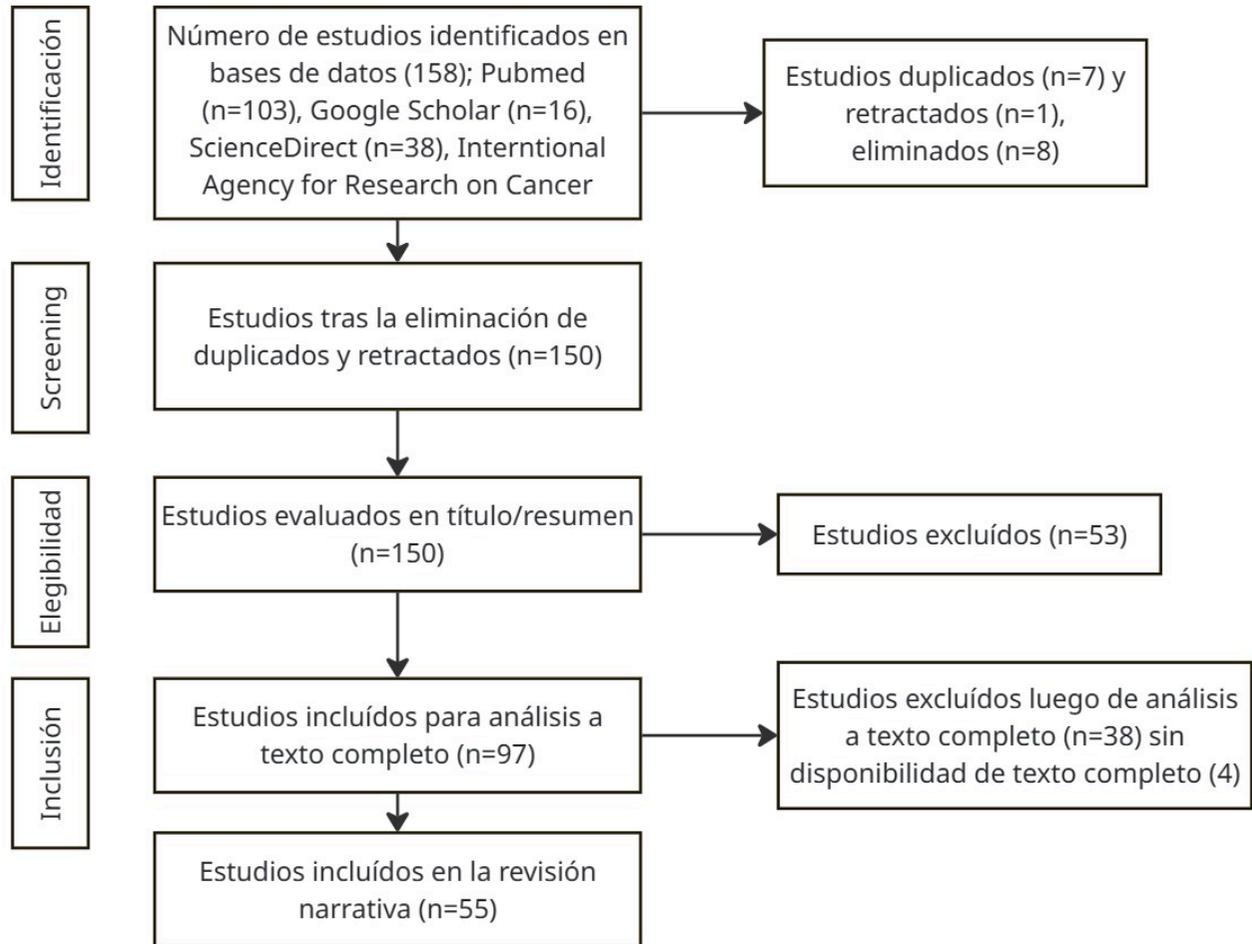


Figura 1. Diagrama de flujo declaración PRISMA, para selección de artículos.

Resultados

El cáncer hepático es el sexto cáncer más común y la tercera causa principal de mortalidad relacionada con tumores en todo el mundo (17). El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno gastrointestinal más común y el principal cáncer primario de hígado. Representa el 75%–85% de todos los casos diagnosticados y se asocia a una alta morbilidad (18). Los principales factores de riesgo para el carcinoma

hepatocelular (CHC) son la infección crónica por hepatitis B y C, la enfermedad del hígado graso no alcohólico asociada con obesidad y diabetes tipo 2, y el consumo excesivo de alcohol. También se reportan trastornos metabólicos como la deficiencia de α 1-antitripsina, hemocromatosis y enfermedades autoinmunes (19). El diagnóstico de CHC se logra principalmente a través de imágenes diagnósticas en modalidad de ecografía, resonancia magnética (MRI) y tomografía axial computarizada (TAC),

aunque su aplicación ha sido limitada debido a su alto costo, por ser técnicas invasivas y por la baja sensibilidad a los tumores pequeños (20).

El desarrollo del *CHC* es insidioso y la mayoría de los casos son diagnosticados en etapas intermedias o avanzadas, lo que resulta en un mal pronóstico, perdiendo potenciales oportunidades curativas como la hepatectomía, trasplante hepático o la ablación local (21,22). Por lo tanto, la medición de biomarcadores séricos convenientes, económicos, no invasivos y reproducibles, ha jugado un papel importante en el tamizaje de este tipo de cáncer. Según el NIH (*National Institutes of Health*) un biomarcador se refiere a “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. En ese sentido, los biomarcadores pueden ser antígenos, ácidos nucleicos, enzimas, anticuerpos, oncogenes, entre otros (13).

Actualmente la mayoría de sociedades internacionales recomiendan la ecografía bianual como la estrategia de cribado primaria en pacientes de alto riesgo, como aquellos con cirrosis o infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) (3). De hecho, identificar a los pacientes con mayor riesgo de carcinoma hepatocelular permitiría optimizar la utilización de los recursos sanitarios (23). En la

práctica clínica, la sensibilidad ecográfica puede verse afectada por la experiencia del operador y otros factores relacionados con el paciente, como la obesidad y la ausencia de cirrosis (24).

Dentro de la fisiopatología del *CHC*, las células hepáticas malignas presentan biomarcadores proteicos específicos del tumor y se liberan en la circulación. Dentro de los biomarcadores ampliamente usados para *CHC*, la alfa-feto proteína (AFP) ha sido validada como una modalidad complementaria en la vigilancia y diagnóstico de la enfermedad, aunque su precisión sigue siendo debatida (13). Reportes previos han mostrado que su sensibilidad y especificidad para la detección del *CHC* se encuentran entre el 39-65% y entre 76-94% respectivamente, lo cual se aleja de la aplicación clínica ideal (25). Por ende, se han propuesto otros biomarcadores, que solos o en combinación mejoren la precisión diagnóstica del *CHC* en etapas tempranas, entre estos se incluye *PIVKA-II*, sobreexpresada en células hepáticas tumorales. Algunas investigaciones han encontrado un rendimiento diagnóstico superior de *PIVKA-II* en comparación con AFP, pero otros han sugerido su uso combinado como estrategia óptima de diagnóstico y como biomarcador predictivo en personas con cirrosis (18,20,26,27). Por lo tanto, el valor clínico de este biomarcador sigue siendo objeto de debate. De manera reciente, *PIVKA-II* ha mostrado perspectivas prometedoras como biomarcador predictivo y de detección

temprana en cáncer gástrico primario y adenocarcinoma pancreático (24,28,29).

PIVKA-II en la fisiopatología del hepatocarcinoma celular

PIVKA-II, también conocido como *DCP*, es una forma anómala de la protrombina (factor II de la coagulación), caracterizada por la ausencia de γ -carboxilación en uno o más de sus residuos de ácido glutámico (Glu). La protrombina presenta varios dominios estructurales: fragmento 1, fragmento 2 y un dominio de proteasa. Para su funcionamiento adecuado, es necesaria la γ -carboxilación de 10 residuos de ácido glutámico en su extremo N-terminal. La falta de esta modificación postraducciona compromete la integridad estructural de la proteína, lo que altera su capacidad de interacción con otros factores dentro de la cascada de coagulación (30).

La reacción enzimática mediada por la γ -glutamil carboxilasa depende de la presencia de vitamina K, O_2 y CO_2 . En situaciones de déficit de vitamina K, en presencia de anticoagulantes cumarínicos o en tejido tumoral, esta reacción se ve afectada, lo que resulta en la síntesis de *PIVKA-II* (22). En el caso del carcinoma hepatocelular (*CHC*), las células tumorales no son capaces de carboxilar todos los residuos de Glu debido a su deficiencia de γ -glutamil carboxilasa. Como consecuencia, *PIVKA-II*

contiene menos de 10 residuos de ácido glutámico carboxilados (28). La sobreexpresión de este biomarcador en tejido tumoral puede explicarse por diversos mecanismos. La evidencia actual sugiere un papel del microambiente hipóxico, la reducción de la γ -glutamil carboxilasa, el deterioro del metabolismo de la vitamina K y la sobreexpresión del precursor de la protrombina (22). Existen otras condiciones clínicas que conducen a una producción aumentada aberrante de *PIVKA-II*. En particular, en pacientes con ictericia de causa obstructiva, deficiencia de vitamina K, con enfermedad hepática alcohólica en tratamiento antibiótico y aquellos pacientes en terapia con warfarina (31). Varias líneas de evidencia subrayan la conexión entre la ausencia de vitamina K y el cáncer, un nutriente esencial, con una habilidad demostrada de inhibir la supervivencia de ciertas líneas celulares tumorales a través de mecanismos apoptóticos. De hecho, la biosíntesis de *PIVKA-II* se descubrió en el plasma de pacientes que tomaban dicumarol en 1963 y posteriormente fue medida en el suero de pacientes de *CHC* en 1984, encontrando que el 91% presentaba elevaciones significativas (28,32). Así mismo, se evidenció que el número de residuos Glu carboxilados y sus posiciones determinan la actividad biológica del tumor, de forma que, si se presentan menos de 5, la enfermedad hepática presenta una mayor tendencia a ser maligna (28). Se ha descrito que *PIVKA-II* desempeña un papel crucial en el crecimiento,

invasión y metástasis tumoral al mejorar la proliferación celular, la síntesis de matriz extracelular y la angiogénesis. En concreto, *PIVKA-II* puede unirse por fosforilación al receptor de tirosin quinasa membranar c-Met, cuyo ligando natural es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). En consecuencia, se activan diferentes cascadas de señalización intracelular, dentro de las que destaca la vía c-Met-JAK-STAT3 (*cellular mesenchymal–epithelial transition factor, janus kinase 1, signal transducer and activator of transcription 3*) por ser clave para la proliferación del *CHC* (22). Así mismo, se ha estudiado a *PIVKA-II* como marcador angiogénico, el cual ha mostrado promover la secreción de otros factores angiogénicos e inducir la vía de señalización KDR-PLC- γ -MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno del receptor del dominio de inserción de la quinasa-fosfolipasa C- γ) en las células endoteliales vasculares, lo que lleva a la degradación de la matriz extracelular y la migración celular (28).

Recientemente, Farina et al. (32) desarrollaron un modelo *in vitro* utilizando líneas celulares de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) para estudiar la producción, distribución y liberación de *PIVKA-II*. Este estudio reveló que la liberación de *PIVKA-II* en dichas células es dependiente de la concentración de glucosa en el microambiente celular y que dicha liberación está

asociada con la activación de la transición epitelio-mesénquima (EMT), un proceso clave en la invasión y metástasis tumoral. Aunque este estudio se centró en PDAC, los mecanismos involucrados también podrían estar presentes en el *CHC*, sugiriendo que *PIVKA-II* podría jugar un papel relevante en las primeras etapas del cáncer (32).

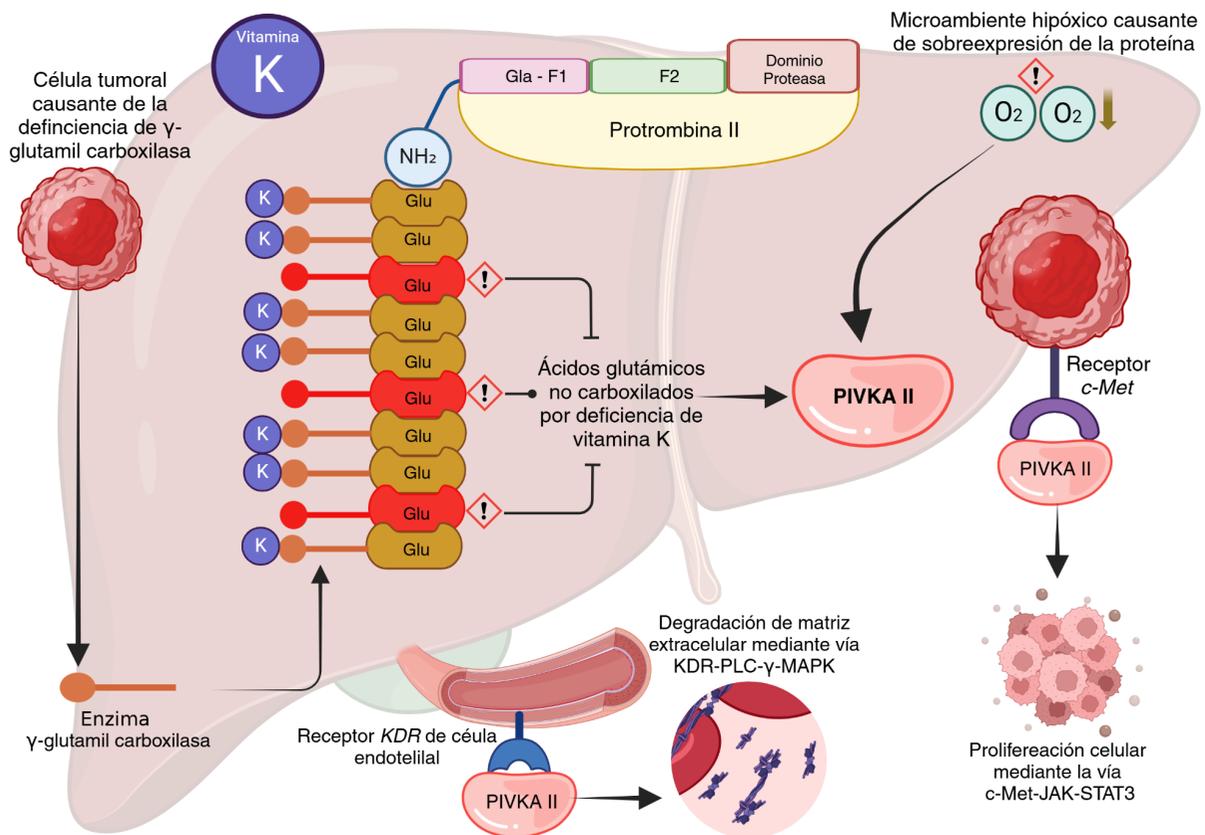


Figura 2. Fisiopatología del CHC en relación a PIVKA-II. Creado en BioRender.com. Eraso, W. (2024) <https://app.biorender.com/profile/WillintonEB/templates/6808537be6f38bd5c34102d0> (33)

La proteína PIVKA-II, generada por la deficiencia de vitamina K que impide la carboxilación de los residuos de ácido glutámico, se une a células tumorales con receptores c-Met, promoviendo la proliferación de células hepáticas cancerosas y contribuyendo a la deficiencia de γ -glutamil carboxilasa.

Métodos de medición de PIVKA-II

Elisa tipo Sandwich

La técnica ELISA en sándwich permite la cuantificación precisa de proteínas específicas en muestras de suero o plasma sanguíneo mediante un inmunoensayo de alta sensibilidad y especificidad. Basada en el principio de doble reconocimiento antigénico, esta técnica emplea dos anticuerpos monoclonales, uno marcado con biotina

y el otro con un componente quimioluminiscente. Estos anticuerpos se unen a distintos epítomos del antígeno de interés, formando un complejo que asegura la detección precisa sólo en presencia del antígeno específico. La interacción biotina-estreptavidina permite anclar los complejos formados a una fase sólida, mientras que la señal quimioluminiscente generada ofrece un resultado cuantificable. Este enfoque, que integra sensibilidad y especificidad en un tiempo reducido, hace de ELISA en sándwich una herramienta esencial en el análisis de biomarcadores (34). Se ha descrito una sensibilidad del 86,9 % y una especificidad del 83,7 %. La fortaleza de la prueba radica en su alta repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad en comparación con los criterios de aceptación preespecificados (35).

Ensayo de unión en fase líquida y electroforesis

Esta técnica utiliza el método de unión en fase líquida (LBA), que no requiere una fase sólida en el sistema de reacción. En este método, la reacción entre el antígeno (*PIVKA-II*) y el anticuerpo específico ocurre en una fase líquida, seguida de la separación y medición del inmunocomplejo en donde se incluyen anticuerpos monoclonales de ratón anti-*PIVKA-II* conjugados a aniones (DNA-Fab'(PIVKA II)) y un anticuerpo anti-protrombina huma-

na marcado con un colorante fluorescente (Dye-Fab'(PIVKA II)).

La *PIVKA-II* en la muestra reacciona con el anticuerpo marcado en una solución de tampón de electroforesis (R1), formando un inmunocomplejo. Este complejo se dispensa en un sistema microfluídico automatizado (μ TASWako i30), donde los reactivos se cargan en el canal de análisis mediante presión positiva. Al aplicar un voltaje, el complejo formado migra hacia el ánodo, concentrándose y separándose de las sustancias no unidas en una zona de electroforesis. La intensidad de fluorescencia generada se mide y la concentración de *PIVKA-II* en la muestra se calcula comparando la intensidad con la de una solución estándar de concentraciones conocidas de *PIVKA-II* (36). Entre sus desventajas se encuentran el alto costo del kit, la necesidad de equipos especializados y ciertas limitaciones en cuanto a especificidad y detección temprana. Aunque se ha reportado una sensibilidad de hasta un 78% para la detección precoz del carcinoma hepatocelular cuando es medida junto con AFP, la especificidad apenas alcanza el 62%, lo cual resulta insuficiente para diferenciar eficazmente a los pacientes con CHC de aquellos con enfermedades hepáticas crónicas que representan un grupo de alto riesgo (37).

Inmunoensayo Electroquimioluminiscencia (ECLIA)

El ensayo inmunoquimioluminiscente (ECLIA) juega un papel importante en la medición de la PIVKA-II. Este tipo de prueba emplea una técnica sensible para detectar la presencia de PIVKA-II en niveles muy bajos, permitiendo evaluar de manera precisa tanto el diagnóstico como el seguimiento del CHC. Un estudio reciente describe un método de detección mediante un inmunosensor de electroquimioluminiscencia que funciona como un sistema “encendido-apagado” para PIVKA-II. Este método se basa en un proceso de transferencia de energía que amplifica la señal cuando PIVKA-II está presente. El inmunosensor utiliza materiales avanzados, como nanopartículas, para lograr una alta sensibilidad, detectando concentraciones mínimas de PIVKA-II y ofreciendo un rango amplio de medición. La combinación de estos componentes permite una señal más intensa y estable, facilitando así la detección de PIVKA-II con alta precisión en muestras clínicas (38).

Rendimiento diagnóstico de PIVKA-II en la identificación del carcinoma hepatocelular

El rendimiento diagnóstico de PIVKA-II en la identificación del CHC ha demostrado ser superior en diversos estudios observacionales en comparación con otros biomarcadores ampliamente estandarizados

como la AFP, particularmente en población asiática. En un estudio de corte transversal, multicéntrico en China, Ji *et al.* (39) evaluaron el rendimiento diagnóstico de PIVKA-II en 784 pacientes, de los cuales 183 presentaban cáncer hepático, 312 hepatitis crónica y 289 cirrosis. Se encontró que este biomarcador presentaba una sensibilidad del 84,08% y una especificidad del 90,43% a la hora de distinguir CHC de otras enfermedades hepáticas crónicas. En concreto, PIVKA-II en un punto de corte de 37,5 mAU/mL arrojó un AUC (*Area Under the Curve*) de 0,9737 (sensibilidad del 91,78% y especificidad del 96,30%) en la discriminación de pacientes con CHC de aquellos con hepatitis B crónica. Así mismo, con un punto de corte de 45 mAU/mL, este análisis arrojó un AUC de 0,9419 (sensibilidad del 77,46% y especificidad del 95,12%) en la discriminación de pacientes con CHC de aquellos con cirrosis relacionada con VHB y, con un valor de corte de 40 mAU/mL, se demostró la especificidad satisfactoria de este biomarcador para diferenciar CHC de la enfermedad hepática crónica de diferentes etiologías, ya que solo el 4,81% de los pacientes con hepatitis crónica y el 12,80% de pacientes con cirrosis, presentaron valores por encima del punto de corte (39).

De manera similar, un estudio de casos y controles publicado por Basile *et al.* (40), siguiendo un análisis de regresión logística y de curvas ROC, mostró que el rendimiento diagnóstico de PIVKA-II es

superior al de la AFP en el *CHC* de causa metabólica, en contraposición a lo observado para el *CHC* de causa viral (40). En el *CHC* secundario a enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), Guan et al. (24) midieron los niveles de *PIVKA-II*, AFP y AFP-L3 en 139 pacientes con *CHC* secundario a EHGNA y 345 controles con EHGNA. Los autores encontraron que *PIVKA-II* mostró el mejor rendimiento diagnóstico en cualquier estadio tumoral (AUC de 0.869) en comparación con la AFP (0.763; vs. *PIVKA-II*, $p < 0.001$) y AFP-L3 (0.689; vs. *PIVKA-II*, $p < 0.001$). Analizados en conjunto, la medición de *PIVKA-II* y AFP arrojó el valor AUC más alto (0.906) (24). *PIVKA-II* ha mostrado tener una mayor sensibilidad y especificidad para detectar *CHC*, especialmente en casos en los que la AFP no es concluyente. En un estudio retrospectivo realizado por Liu et al. (41), se incluyeron 87 pacientes chinos con *CHC* relacionado con el VHB y con niveles negativos de AFP, junto con 123 controles con infección crónica por el VHB o cirrosis hepática. Los niveles séricos de *PIVKA-II* se elevaron significativamente en los pacientes con *CHC* en comparación con los controles. El AUC de *PIVKA-II* para distinguir entre ambos grupos fue de 0,731 (IC del 95%, 0,657 a 0,805), y el AUC para el diagnóstico temprano fue de 0,685 (IC del 95%, 0,596 a 0,774). Estos resultados sugieren que *PIVKA-II* puede ser un biomarcador útil para mejorar la tasa de diagnóstico temprano del *CHC* relacionado

con el VHB en pacientes con niveles negativos de AFP (41).

Sin embargo, diversas líneas de evidencia revelan que la medición conjunta de *PIVKA-II* con AFP aumenta la tasa de detección de *CHC*. Un estudio retrospectivo, transversal realizado por Loglio et al. (42), incluyó 212 pacientes con infección por VHB tratados con análogos de nucleótidos (64 casos con *CHC* y 148 controles sin *CHC* durante al menos 5 años). Los niveles de AFP fueron medidos mediante técnicas estándar, mientras que *PIVKA-II* fue detectada mediante un inmunoensayo CMIA. Los resultados mostraron que *PIVKA-II* presentó una sensibilidad del 54% y una especificidad del 100%, mientras que AFP mostró una sensibilidad del 42% y el mismo valor de especificidad. En cuanto al rendimiento diagnóstico, fue del 86% para *PIVKA-II* y del 83% para AFP. Los valores predictivos negativos (VPN) fueron de 80% y 76% para *PIVKA-II* y AFP, respectivamente. Cabe destacar que la combinación de ambos biomarcadores aumentó la sensibilidad al 67%, el rendimiento diagnóstico al 90% y el VPN al 85%, manteniendo una especificidad del 100% (42). En un estudio más reciente, Tian et al. (21) el valor diagnóstico de AFP y *PIVKA-II* en 470 pacientes chinos, incluyendo 145 con *CHC*, 57 con enfermedad hepática benigna, 55 con colangiocarcinoma y cáncer de vesícula, 112 con otros tumores gastrointestinales con metástasis

hepática y finalmente 101 controles sanos. Los resultados mostraron que *PIVKA-II* presentó un mejor rendimiento diagnóstico en comparación con AFP, con un AUC de 0,945 frente a 0,903. Sin embargo, la combinación de ambos biomarcadores mejoró significativamente la sensibilidad diagnóstica (92,4%) y el AUC (0,975), lo que respalda su uso conjunto para la identificación más precisa de *CHC* en comparación con el uso de AFP o *PIVKA-II* de manera aislada (21).

Respecto al diagnóstico en etapas tempranas, similar a lo anteriormente descrito por un estudio observacional de 308 casos y 120 controles publicado por Xu F et al. (25) concluye que *PIVKA-II* es superior a la AFP en la detección del *CHC* (AUC de 0,90 vs 0,79) incluso en el estadio temprano, y la combinación de ambos biomarcadores mejora significativamente el valor diagnóstico para los pacientes chinos con *CHC* (sensibilidad del 95,1%, especificidad del 83,3%, AUC del 0,89). Además, en los pacientes con *CHC* y niveles de AFP negativos, *PIVKA-II* sérico mostró un buen rendimiento diagnóstico, con un AUC de 0,804 (25).

En un consenso de 17 expertos en el área de hepatología, cirugía oncológica, oncología y medicina de laboratorio, publicado por Huang C et al. (43) se discutió la utilidad clínica de *PIVKA-II* en la vigilancia del *CHC* en la región asiática del pacífico. En particular, se declaró que la combinación

de *PIVKA-II* con AFP mejora la detección del *CHC* en tumores de pequeño tamaño (<3 cm), comparado con la medición aislada del biomarcador. Así mismo, se resaltó el valor diagnóstico de *PIVKA-II* en pacientes con *CHC* y niveles de AFP negativos (44). Además, el consenso destaca que la Administración Nacional de Productos Médicos (NMPA) ha aprobado diversos métodos de quimioluminiscencia, que ofrecen una detección robusta y de alto rendimiento, siendo más factibles para su aplicación clínica. En este contexto, *PIVKA-II* se ha identificado como un biomarcador con un valor predictivo específico para la recurrencia y la invasión microvascular (MVI) del carcinoma hepatocelular (*CHC*), mostrando una eficacia particular en el monitoreo de la recurrencia postoperatoria en pacientes con *CHC* AFP-negativos (43).

Comparación del rendimiento diagnóstico de *PIVKA-II* con otros biomarcadores tumorales.

Una de las principales preocupaciones actuales es la falta de biomarcadores altamente sensibles y específicos para el diagnóstico temprano del *CHC*. La mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas por la falta de síntomas tempranos, lo que empeora su pronóstico. La detección temprana sigue siendo un desafío clínico (45).

Entre los biomarcadores más eficientes encontrados para en el diagnóstico del

hepatocarcinoma destacan ANXA2, MDK, GPC3, *PIVKA-II*, OPN y GP73, los cuales presentan valores de AUC superiores al de otros marcadores como la AFP y el glipican 3 (GPC3). En particular MDK muestra niveles hasta cinco veces superiores a los de la AFP en pacientes con hepatocarcinoma, alcanzando una sensibilidad del 90%, frente al 50% de la AFP. Además, la OPN se eleva de manera temprana, entre 6 a 12 meses antes de lo que se detectaría por métodos de imagen convencionales, lo que refuerza su potencial para la vigilancia del CHC (46).

Se ha encontrado que en etapas tempranas del *CHC*, específicamente en el estadio TNM I, *PIVKA II* destaca por tener mejor sensibilidad y especificidad que la AFP y la AFP-L3. Sin embargo, en etapas muy tempranas como el estadio BCLC 0, AFP

y AFP-L3 superan a *PIVKA-II* en especificidad (90.4% y 91.1%, respectivamente, frente a 87.8% de *PIVKA-II*), aunque exhibiendo menor sensibilidad (34.6% frente al 72.8% de *PIVKA-II*) (47). Así mismo, dentro de los nuevos biomarcadores la proteína quinasa c delta (PKC δ) ha emergido como un biomarcador prometedor para la detección del hepatocarcinoma (*CHC*) en su etapa muy temprana (estadio 0 BCLC). Este biomarcador muestra una sensibilidad del 45-52% y una especificidad de 92-97% en comparación con *PIVKA-II* que presenta una sensibilidad de 15-42% y especificidad de 86-92%. Aunque PKC δ se destaca en este aspecto, se ha demostrado que este biomarcador puede ser usado complementariamente con *AFP/PIVKA-II* para evaluar el riesgo de desarrollo del *CHC* (48).

Tabla 1. Valor diagnóstico de *PIVKA-II* en relación con nuevos marcadores tumorales y marcadores tradicionales en pacientes con *CHC* en etapa temprana.

Biomarcador	Rendimiento de detección temprana de CHC		Metodología	Referencia
	Sensibilidad	Especificidad		
<i>PIVKA-II</i>	74.5	91.7	ECLIA	(25)
<i>AFP</i>	60.9	89.2	ECLIA	(25)
<i>AFP-L3%</i>	34.6	91.1	Micro Spin Columns	(47)
<i>PKCδ</i>	52.4	86.5	Elisa sandwich	(48)
<i>GPC-3</i>	60	96.4	Elisa sandwich	(46)
<i>IL-6</i>	79.2	62.2	CLEIA automatizado LUMIPULSE G600 II	(14)

Biomarcador	Rendimiento de detección temprana de CHC		Metodología	Referencia
	Sensibilidad	Especificidad		
γ -GT/ALT	71	75	Ensayo de velocidad bioquímica AU5800	(49)
Adiponectina	62.5	81.5	CLEIA automatizado LUMIPULSE G600 II	(14)
MDK	85.5	63.6%	Elisa Sándwich	(46)
OPN	80	76.6	Elisa Sándwich	
GP73	63.6	80	Elisa Sándwich	
ANXA2	80	69.1	Elisa Sándwich	
DKK-1	50.1	89.1	Elisa Sándwich	

CHC: carcinoma hepatocelular, **PIVKA-II:** proteína Inducida por ausencia de vitamina K o antagonista II, **AFP:** alfa-fetoproteína, γ -GT/ALT: relación de γ -glutamilttransferasa a alanina transaminasa, **GPC-3:** glipicano-3, **IL-6:** interleucina-6, **ANXA2:** annexin A2, **MDK:** factor de crecimiento fijador de heparina Midkine, **OPN:** osteopontin, **GP73:** proteína golgi 73, **AFP-L3%:** fracción reactiva a la aglutinina A de *Lens culinaris* de la α -fetoproteína, **DKK-1:** dickkopf-related protein 1, **PKC δ :** proteína quinasa C delta.

Limitaciones de la aplicación clínica de PIVKA-II

En términos de costo-beneficio, el uso del biomarcador se considera asequible, con una metodología de detección mínimamente invasiva y eficiente. *PIVKA-II* es valioso para el seguimiento de poblaciones con alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, pudiendo anticiparse a los resultados obtenidos por imágenes, favoreciendo así la detección temprana en el contexto de la medicina de precisión, en especial cuando se utiliza en conjunto con otros biomarcadores (28,50).

En el contexto del *CHC*, la precisión diagnóstica de *PIVKA-II* en términos de sen-

sibilidad y especificidad está directamente influenciada por el valor de corte establecido y presenta variaciones. En un estudio, un umbral de 250 mAU/ml para *PIVKA-II* alcanzó una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 62,9% para la detección de la enfermedad (51). Otro análisis identificó un valor de corte óptimo de 78 mAU/ml para *PIVKA-II*, que logró una sensibilidad del 79,4%, una especificidad del 85,2% y una precisión del 83,0% en el diagnóstico (52). Asimismo, un punto de corte de 50 mAU/ml demostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 64% en la identificación de *CHC* (53). En síntesis, la reducción del valor de corte tiende a mejorar la sensibilidad diagnóstica, lo que permite una mayor detección de casos positivos, y a

pesar de que *PIVKA-II* muestra ser un gran potencial como biomarcador para la detección del *CHC*, su implementación a nivel local enfrenta ciertos desafíos. A diferencia de la alfa-fetoproteína (AFP), *PIVKA-II* carece de estandarización internacional; sus valores dependen del tipo de ensayo utilizado, lo que genera variaciones significativas en los puntos de corte recomendados, desde >20 mAU/mL hasta >1000 mAU/mL. Así mismo, esta falta de estandarización limita su aplicabilidad en diferentes laboratorios, ya que los valores de referencia y los puntos de corte pueden no ser comparables entre estudios. Para optimizar la utilidad de *PIVKA-II*, es importante adaptar los intervalos de referencia y valores de corte al contexto local mediante estudios de validación clínica. Estos estudios ayudarán a establecer parámetros precisos para la población local y permitirán que los médicos comprendan que, en ocasiones, el valor inicial de *PIVKA-II* podría no ser suficiente para detectar el *CHC* en etapas tempranas, por lo que se recomienda un seguimiento en serie del biomarcador (44).

Además, al considerar la medición del biomarcador en pacientes con *CHC*, es importante tener en cuenta que la proteína *PIVKA-II* puede generar falsos positivos bajo ciertas condiciones clínicas. Factores como la deficiencia de vitamina K, la desnutrición, el uso de medicamentos como la warfarina y la ictericia obstructiva son condiciones que podrían elevar los niveles de

PIVKA-II sin estar relacionados con *CHC*. Esto sugiere que, en pacientes con estas condiciones, un resultado positivo podría no ser indicativo de *CHC*, sino un efecto secundario de dichos factores (28).

El uso del biomarcador *PIVKA-II* se encuentra ampliamente difundido en Asia, especialmente en China, donde la hepatitis B es endémica y constituye un factor etiológico crucial en el desarrollo del carcinoma hepatocelular. En este contexto, un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en China, que recopiló datos de seis centros de trasplante, investigó el rol de *PIVKA-II* en la estratificación pronóstica y en la selección de candidatos para trasplante hepático, consolidando así su utilidad clínica en dicha población (54). No obstante, un consenso de las principales sociedades médicas y científicas de España involucradas en el diagnóstico, tratamiento y manejo de enfermedades hepáticas, enfatizan que la inclusión de un biomarcador en guías clínicas requiere un alto nivel de evidencia, preferiblemente derivado de ensayos clínicos controlados específicamente diseñados para el biomarcador. En este sentido, *PIVKA-II* aún no ha sido incorporado como un marcador predictivo en diferentes guías de práctica clínica internacionales a la espera de estudios de mayor evidencia científica que validen su utilidad en la vigilancia activa del *CHC* (55).

Además, las guías de práctica clínica de hepatología, resaltan que tanto *PIVKA-II* como la alfa-fetoproteína (AFP) cuentan con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para la estratificación del riesgo de *CHC*, pero no para su vigilancia en Estados Unidos (56).

A pesar de que el carcinoma hepatocelular es un problema de salud en América Latina, particularmente en pacientes con cirrosis por VHC, la implementación de biomarcadores como *PIVKA-II* ha sido limitada. A nivel mundial, más del 80% de los casos de *CHC* se concentran en África subsahariana y Asia oriental, regiones donde la alta incidencia ha impulsado avances en la detección temprana mediante biomarcadores como *PIVKA-II*. Sin embargo, en América Latina, donde la epidemiología local y los factores de riesgo pueden variar, existe una falta de estudios que respalden el uso de este biomarcador en la práctica clínica (50).

Conclusiones

El biomarcador *PIVKA-II* se presenta como una herramienta valiosa para la detección temprana del *CHC*, que destaca por su sensibilidad y especificidad en etapas iniciales, especialmente en comparación con la AFP y otros biomarcadores emergentes. Sin embargo, a pesar de su alto rendimiento diagnóstico, su sensibilidad y especificidad varía en diferentes grupos poblacionales,

en función de diferentes puntos de corte. En adición, es importante considerar la influencia de condiciones clínicas que pueden generar falsos positivos.

Aunque *PIVKA-II* muestra un buen rendimiento en poblaciones de alto riesgo, su aplicación clínica en América Latina sigue siendo limitada debido a la falta de estudios científicos de mayor evidencia que respalden su uso. La combinación de *PIVKA-II* con otros biomarcadores, como la AFP y la proteína quinasa c delta (PKC δ), podría mejorar la precisión diagnóstica y la estratificación del riesgo, sugiriendo que un enfoque multidimensional es esencial para la detección y el seguimiento del *CHC*. A medida que se continúe investigando y validando su aplicación en diferentes contextos, *PIVKA-II* podría consolidarse como un componente clave en la estrategia diagnóstica del carcinoma hepatocelular.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Cristian Camilo Gaviña Sabogal, médico egresado de la Universidad del Rosario, por su valiosa orientación y su constante participación en actividades de investigación.

Conflicto de interés y de financiación

Ninguno.

Referencias

- Konyn P, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(11):1295–307. DOI: 10.1080/17474124.2021.1991792
- Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Współczesna Onkol.* 2018;22(3):141–50. DOI: 10.5114/wo.2018.78941
- Shahini E, Pasculli G, Solimando AG, Tiribelli C, Cozzolongo R, Giannelli G. Updating the Clinical Application of Blood Biomarkers and Their Algorithms in the Diagnosis and Surveillance of Hepatocellular Carcinoma: A Critical Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4286. DOI: 10.3390/ijms24054286
- Prieto Ortíz JE, Garzón Orjuela N, Sanchez Pardo S, Prieto Ortíz RG, Eslava Schmalbach JH. Hepatocarcinoma: experiencia de la vida real en un centro especializado de Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2022;37(2):163–73. DOI: 10.22516/25007440.823
- Gomez-Aldana A, Rosselli D. Hepatocellular carcinoma in Colombia 2017 – 2021. *Ann Hepatol.* 2023;28(2):100902. DOI: 10.1016/j.aohep.2023.100902
- Mantilla Durán WA, Bonilla A, Borrás M, Pérez JM, Guerra Villamizar J, Munévar I, et al. Características y desenlaces clínicos en pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) temprano o avanzado, tratados con quimioembolización (DEB-TACE) en una institución en Colombia. *Rev Colomb Hematol Oncol.* 2023;9(Supl):225–7. DOI: 10.51643/22562915.630
- International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. 2022. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022
- Villalba-López F, Sáenz-Mateos LF, Sánchez-Lorencio MI, De La Orden-García V, Alconchel-Gago F, Cascales-Campos PA, et al. Usefulness of PIVKA-II for monitoring after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2023;13(1):5621. DOI: 10.1038/s41598-023-32879-9
- Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet.* 2022;400(10360):1345–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4
- Ahn JC, Lee Y-T, Agopian VG, Zhu Y, You S, Tseng H-R, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance: current practice and future directions. *Hepatoma Res.* 2022;8:10. DOI: 10.20517/2394-5079.2021.131
- Lee J, Hwang J-H, Chun H, Woo W, Oh S, Choi J, et al. PLEKHA8P1 Promotes Tumor Progression and Indicates Poor Prognosis of Liver Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7614. DOI: 10.3390/ijms22147614
- Yan Q, Sun Y, An R, Liu F, Fang Q, Wang Z, et al. Application and progress of the detection technologies in hepatocellular carcinoma. *Genes Dis.* 2023;10(5):1857–69. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.04.003
- Lapitan LDS, Pietrzak M, Krawczyk M, Malinowska E. Serum biomarkers and ultrasensitive biosensors for diagnosis of early-stage hepatocellular carcinoma. *Sens Actuators B Chem.* 2023;393:134209. DOI: 10.1016/j.snb.2023.134209
- Caviglia GP, Armandi A, Rosso C, Gaia S, Aneli S, Rolle E, et al. Biomarkers of Oncogenesis, Adipose Tissue Dysfunction and Systemic Inflammation for the Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2305. DOI: 10.3390/cancers13102305
- Zhou Z, Liu Q, Liu J, Li W, Cao S, Xu J, et al. Research progress of protein induced by vitamin K absence or antagonist II in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Heliyon.* 2024;10(9):e30622. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30622
- Molins Correa F, Serrano Rosa MA. Bases neurales de la aversión a las pérdidas en contextos económicos: revisión sistemática según las directrices PRISMA. *Rev Neurol.* 2019;68(02):47. DOI: 10.33588/rn.6802.2018276
- Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol.* 2022;77(6):1598–606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021

18. Cai Y, Xie K, Adeeb Alhmod MN, Lan T, Wan H, Hu D, et al. Effect of PIVKA-II and AFP secretion status on early recurrence of hepatocellular carcinoma after open and laparoscopic surgery. *Cancer Med.* 2023;12(17):17866–77. DOI: 10.1002/cam4.6422
19. Ducreux M, Abou-Alfa GK, Bekaii-Saab T, Berlin J, Cervantes A, de Baere T, et al. The management of hepatocellular carcinoma. Current expert opinion and recommendations derived from the 24th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2022. *ESMO Open.* 2023;8(3):101567. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101567
20. Feng H, Li B, Li Z, Wei Q, Ren L. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer.* 2021;21(1):401. DOI: 10.1186/s12885-021-08138-3
21. Tian S, Chen Y, Zhang Y, Xu X. Clinical value of serum AFP and PIVKA-II for diagnosis, treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2023;37(1). DOI: 10.1002/jcla.24823
22. Dong L, Qiu X, Gao F, Wang K, Xu X. Protein induced by vitamin K absence or antagonist II: Experience to date and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.* 2023;1878(6):189016. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.189016
23. Sachar Y, Brahmania M, Dhanasekaran R, Congly SE. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B. *Viruses.* 2021;13(7). DOI: 10.3390/v13071318
24. Guan M-C, Ouyang W, Liu S-Y, Sun L-Y, Chen W-Y, Tong X-M, et al. Alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein alone and in combination for early detection of hepatocellular carcinoma from nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter analysis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* 2022;21(6):559–68. DOI: 10.1016/j.hbpd.2022.05.003
25. Xu F, Zhang L, He W, Song D, Ji X, Shao J. The Diagnostic Value of Serum PIVKA-II Alone or in Combination with AFP in Chinese Hepatocellular Carcinoma Patients. *Dis Markers.* 2021;2021:1–9. DOI: 10.1155/2021/8868370
26. Degasperi E, Perbellini R, D'Ambrosio R, Uceda Renteria SC, Ceriotti F, Perego A, et al. Prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II and alpha foetoprotein to predict development of hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with hepatitis C-related cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(3):350–9. DOI: 10.1111/apt.16685
27. Suttichaimongkol T, Mitpracha M, Tangvoraphonkchai K, Sadeea P, Sawanyawisuth K, Sukeepaisarnjaroen W. PIVKA-II or AFP has better diagnostic properties for hepatocellular carcinoma diagnosis in high-risk patients. *J Circ Biomark.* 2023;12:12–6. DOI: 10.33393/jcb.2023.2453
28. Yang Y, Li G, Lu Z, Liu Y, Kong J, Liu J. Progression of Prothrombin Induced by Vitamin K Absence-II in Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11. DOI: 10.3389/fonc.2021.726213
29. Ge C, Luo M, Guo K, Zhu D, Han N, Wang T, et al. Role of PIVKA-II in screening for malignancies at a hepatobiliary and pancreatic disease center: A large-scale real-world study. *iLIVER.* 2022;1(4):209–16. DOI: 10.1016/j.iliver.2022.11.003
30. Zhu W, Wang W, Zheng W, Chen X, Wang X, Xie J, et al. Diagnostic performance of PIVKA-II in identifying recurrent hepatocellular carcinoma following curative resection: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2024;14(1):8416. DOI: 10.1038/s41598-024-59174-5
31. Honda T, Ichikawa T, Yamashima M, Yamamichi S, Koike M, Nakano Y, et al. PIVKA-II is associated with liver function, bone metabolism, and muscle function in patients with liver disease. *Biomed Rep.* 2023;20(1):2. DOI: 10.3892/br.2023.1690
32. Farina A, Tartaglione S, Preziosi A, Mancini P, Angeloni A, Anastasi E. PANC-1 Cell Line as an Experimental Model for Characterizing PIVKA-II Production, Distribution, and Molecular Mechanisms Leading to Protein Release in PDAC. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6). DOI: 10.3390/ijms25063498
33. Eraso W. [Internet]. 2024. Fisiopatología del CHC en relación a PIVKA-II [cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://app.biorender.com/profile/WillintonEB/templates/6808537be6f38bd5c34102d0>

34. Jabor A, Kubíček Z, Čásenská J, Vacková T, Filová V, Franeková J. Biological variation of PIVKA-II in blood serum of healthy subjects measured by automated electrochemiluminescent assay. *Pract Lab Med*. 2024;39:e00389. DOI: 10.1016/j.plabm.2024.e00389
35. Chan HLY, Vogel A, Berg T, De Toni EN, Kudo M, Trojan J, et al. Performance evaluation of the Elecsys PIVKA-II and Elecsys AFP assays for hepatocellular carcinoma diagnosis. *JGH Open*. 2022;6(5):292–300. DOI: 10.1002/jgh3.12720
36. FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation. [Internet]. μ TASWako PIVKA II For In Vitro Diagnostic Use [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://diagnostic-wako.fujifilm.com/asia/products/hcc-risk-biomarkers/pivka-2.html>
37. Phan TH, Chi Nguyen VT, Thi Pham TT, Nguyen V-C, Ho TD, Quynh Pham TM, et al. Circulating DNA Methylation Profile Improves the Accuracy of Serum Biomarkers for the Detection Of Nonmetastatic Hepatocellular Carcinoma. *Future Oncology*. 2022;18(39):4399–413. DOI: 10.2217/fo-2022-1218
38. Ai Z, Zhao M, Han D, Chen K, Xiong D, Tang H. An “on-off” electrochemiluminescence immunosensor for PIVKA-II detection based on the dual quenching of CeO₂-Au-g-C₃N₄ hybrids by Ag nanocubes-VB₂. *Biosens Bioelectron*. 2021;179:113059. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113059
39. Ji J, Liu L, Jiang F, Wen X, Zhang Y, Li S, et al. The clinical application of PIVKA-II in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases: A multi-center study in China. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(11):e24013. DOI: 10.1002/jcla.24013
40. Basile U, Miele L, Napodano C, Ciasca G, Gulli F, Pocino K, et al. The diagnostic performance of PIVKA-II in metabolic and viral hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(24):12675–85. DOI: 10.26355/eurrev_202012_24165
41. Liu Z, Wu M, Lin D, Li N. Des-gamma-carboxyprothrombin is a favorable biomarker for the early diagnosis of alpha-fetoprotein-negative hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(2). DOI: 10.1177/0300060520902575
42. Loglio A, Iavarone M, Facchetti F, Di Paolo D, Perbellini R, Lunghi G, et al. The combination of PIVKA-II and AFP improves the detection accuracy for HCC in HBV caucasian cirrhotics on long-term oral therapy. *Liver International*. 2020;40(8):1987–96. DOI: 10.1111/liv.14475
43. Huang C, Xiao X, Zhou L, Chen F, Wang J, Hu X, et al. Chinese expert consensus statement on the clinical application of AFP/AFP-L3%/DCP using GALAD and GALAD-like algorithm in HCC. *J Clin Lab Anal*. 2023;37(23–24):e24990. DOI: 10.1002/jcla.24990
44. Kim DY, Toan BN, Tan C-K, Hasan I, Setiawan L, Yu M-L, et al. Utility of combining PIVKA-II and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(2):277–92. DOI: 10.3350/cmh.2022.0212
45. Xing X, Cai L, Ouyang J, Wang F, Li Z, Liu M, et al. Proteomics-driven noninvasive screening of circulating serum protein panels for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*. 2023;14(1):8392. DOI: 10.1038/s41467-023-44255-2
46. Malov SI, Malov IV, Kuvshinov AG, Marche PN, Decaens T, Macek-Jilkova Z, et al. Search for Effective Serum Tumor Markers for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis C. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2021;13(1):27. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.03
47. Ouyang W, Wang M-D, Guan M-C, Diao Y-K, Sun L-Y, Wang N-Y, et al. Diagnostic performance comparisons of two commonly used multi-biomarker-based scores for detection of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *iLIVER*. 2024;3(2):100098. DOI: 10.1016/j.iliver.2024.100098
48. Oikawa T, Yamada K, Tsubota A, Saeki C, Tago N, Nakagawa C, et al. Protein Kinase C Delta Is a Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *Gastro Hep Adv*. 2023;2(1):83–95. DOI: 10.1016/j.gastha.2022.07.020
49. Wang G, Lu X, Du Q, Zhang G, Wang D, Wang Q, et al. Diagnostic value of the γ -glutamyltransferase and alanine transaminase ratio, alpha-fetoprotein, and protein induced by vitamin K absence or antagonist II in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):13519. DOI: 10.1038/s41598-020-70241-5

50. Omar MA, Omran MM, Farid K, Tabll AA, Shahein YE, Emran TM, et al. Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma: From Origin to Clinical Diagnosis. *Biomedicines*. 2023;11(7):1852. DOI: 10.3390/biomedicines11071852
51. Bhatti ABH, Naz K, Abbas G, Khan NY, Zia HH, Ahmed IN. Clinical Utility of Protein Induced by Vitamin K Absence-II in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(6):1731–6. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.6.1731
52. Jang T-Y, Dai C-Y. Cutoff values of protein induced by vitamin K absence or antagonist II for diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2022;101(39):e30936. DOI: 10.1097/MD.00000000000030936
53. Caviglia GP, Abate ML, Troshina G, Carucci P, Rolle E, Risso A, et al. Identification of the Best Cut-Off Value of PIVKA-II for the Surveillance of Patients at Risk of Hepatocellular Carcinoma Development. *Biology (Basel)*. 2023;12(1):94. DOI: 10.3390/biology12010094
54. Tao J, Zhang W, Yue H, Zhu G, Wu W, Gong W, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in Shenzhen, China, 2015–2018. *Sci Rep*. 2019;9(1):13948. DOI: 10.1038/s41598-019-50173-5
55. Reig M, Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez B, Varela M, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2021;156(9):463.e1-463.e30. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.09.004
56. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922–65. DOI: 10.1097/HEP.000000000000466

© 2025 – Willinton Eraso, Brandon Alexander Gutiérrez, Jennifer Carolina Gutiérrez, Carmen Cecilia Almonacid



Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY). Se permite el uso, distribución o reproducción en otros foros, siempre que se acredite al autor original y al propietario del copyright y se cite la publicación original en esta revista, de acuerdo con la práctica académica aceptada. No se permite ningún uso, distribución o reproducción que no cumpla con estos términos.