



AVANCES EN BIOMARCADORES PARA LA DETECCIÓN DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

ADVANCES IN BIOMARKERS FOR THE DETECTION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Donato Fernando Campaña Arcos ^{1*}

¹ Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Laboratorio Clínico. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0974-5136>. Correo: dcampana0675@uta.edu.ec

Víctor Hernán Guangasig Toapanta ²

² Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Laboratorio Clínico. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6469-8661>. Correo: victorhguangasig@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: dcampana0675@uta.edu.ec

Resumen

El cáncer más recurrente a nivel hepático es el carcinoma hepatocelular, un cáncer caracterizado con un mal pronóstico debido a la detección en etapas avanzadas. Cada año, se eleva los casos de personas con carcinoma hepatocelular y a la par se aumenta la tasa de mortalidad. La principal barrera por derrumbar es la falta de un diagnóstico temprano, de esta manera se mejorará la tasa de supervivencia. El presente artículo de revisión bibliográfica tiene como objetivo la recopilación de los avances de los biomarcadores para la detección del carcinoma hepatocelular de manera temprana. La investigación se basó en la metodología narrativa para seleccionar artículos originales más recientes que investigan biomarcadores emergentes para el aporte en decisiones clínicas, principalmente en el diagnóstico temprano del carcinoma hepatocelular, mediante la investigación bibliográfica utilizando las bases de datos de PubMed, Scopus y Web of Science entre los años 2020 y 2025. Al concluir con la investigación bibliográfica, se identificó múltiples biomarcadores emergentes que pueden ser utilizados para alcanzar un diagnóstico temprano. Sin embargo, se requiere de nuevos estudios con cohortes ampliados para corroborar los resultados obtenidos y mejorar la detección del carcinoma hepatocelular.

Palabras clave: biomarcadores; carcinoma hepatocelular; diagnóstico temprano



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Abstract

The most recurrent liver cancer is hepatocellular carcinoma, a type of cancer characterized by a poor prognosis due to its detection at advanced stages. Each year, the number of people diagnosed with hepatocellular carcinoma increases, along with the mortality rate. The main barrier to overcome is the lack of early diagnosis, which would improve survival rates. This literature review article aims to compile advances in biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. The research followed a narrative methodology to select the most recent original articles investigating emerging biomarkers that contribute to clinical decision-making, particularly in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma, through bibliographic research using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases from 2020 to 2025. Upon concluding the literature review, multiple emerging biomarkers were identified that may be used to achieve early diagnosis. However, further studies with larger cohorts are required to corroborate the results obtained and improve the detection of hepatocellular carcinoma.

Keywords: *microbiota; obesity; overweight; dysbiosis*

Fecha de recibido: 12/03/2025

Fecha de aceptado: 30/05/2025

Fecha de publicado: 03/06/2025

Introducción

En la actualidad, existen distintos cánceres que arrebatan la vida a miles de personas por todo el mundo, y uno reconocido por su nivel de malignidad es el carcinoma hepatocelular (CHC) (1). Es identificado como el cáncer hepático primario más frecuente, representando aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de hígado, y se deduce que existirán más de un millón de personas afectadas por CHC para el año 2025 (2). Es el sexto cáncer más prevalente en el mundo con características de un mal pronóstico y una alteración gradual a nivel genético, de esta forma existe una mayor proliferación celular y evasión de la apoptosis (3). Además, se sabe que cada lesión tumoral difiere genéticamente, por ende existe una elevada heterogeneidad que imposibilita el alcance de un tratamiento efectivo y posibilita una recurrencia letal (3).

Todo lo anterior, conlleva al CHC en alcanzar el tercer lugar en tasa de mortalidad por cáncer según los datos del observatorio mundial del cáncer (GLOBOCAN) y se presume que habrá aproximadamente 1 millón de casos nuevos por año (4). La estrategia principal para frenar el aumento de los casos y de fallecimiento es el diagnóstico temprano, se sabe que la tasa de curación alcanza el 60% cuando el CHC es identificado en estadios tempranos, pero al diagnosticar en las últimas etapas la tasa de curación cae al 15% (4). Asimismo, menos del 30% son candidatos a una intervención quirúrgica para una resección hepática o trasplante hepático (5). Se utiliza comúnmente el método de imagenología y el cribado de biomarcadores para alcanzar el diagnóstico, sin embargo, la imagenología pasa por desapercibido cerca del 30% de lesiones menores a 10mm (4) y, dentro del cribado de biomarcadores, la alfafetoproteína sérica es esencial para el diagnóstico y la monitorización, pero en los últimos años se evidencio su deficiencia porque puede presentar niveles normales



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



hasta en el 30% de pacientes con cáncer de hígado (1). Los principales factores de riesgo son: el consumo excesivo de alcohol, la obesidad, desregulación lipídica, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), tabaquismo, diabetes y el virus de la hepatitis B o C (6). A pesar de los avances terapéuticos, ninguno demostró una mejoría en la supervivencia global (5).

En las últimas décadas, los científicos por todo el mundo realizaron investigaciones con el objetivo de identificar y validar nuevos biomarcadores para aportar valor clínico en el diagnóstico temprano, el seguimiento de los pacientes, el pronóstico de supervivencia y los tratamientos (7). No cabe duda, la necesidad de encontrar biomarcadores que mejoren el diagnóstico temprano del CHC para permitir a más personas recibir un tratamiento adecuado y disminuir los fallecidos. Por tal motivo, las investigaciones deberían tener un enfoque en el aprendizaje del rendimiento diagnóstico de los biomarcadores y cómo se expresan los biomarcadores en las distintas etapas del CHC.

Materiales y métodos

En este artículo, se presenta una investigación descriptiva sobre artículos originales mediante un análisis retrospectivo. Los artículos científicos originales fueron recopilados a partir de las bases de datos de PubMed, Scopus y Web of Science. Todos los artículos científicos datan de 2020 hasta 2025 y se utilizó la herramienta Rayyan como apoyo para la organización y selección de los artículos.

Para los criterios de inclusión se consideraron aquellos artículos científicos que contienen estrictamente los avances sobre biomarcadores emergentes para la detección de carcinoma hepatocelular en idioma inglés y español. Los artículos recopilados fueron publicados entre los años 2020 a 2025. Además, el texto completo estará disponible de forma gratuita. Para la optimización de la búsqueda, se utilizó las palabras clave de biomarcadores, detección, cáncer hepático y carcinoma hepatocelular mediante operadores booleanos como AND y OR para una precisión mejorada.

Los criterios de exclusión abarcaron todo artículo que presenta su texto completo mediante la necesidad de pago y fueron publicados a partir del año 2019 en atrás. También, se excluyó los artículos que presenta un idioma distinto al español e inglés por el riesgo de una traducción errónea y aquellos que no se relacionan directamente con el tema de la investigación.

Resultados y discusión

La tabla 1 resume los resultados alcanzados en las diferentes bases de datos, enseñando los hallazgos de los artículos mediante el uso de las palabras claves.

Tabla 1. Resultados según base de datos y sistema de búsqueda

Base de datos	Sistema de búsqueda	Hallazgo
PubMed	(Biomarcadores OR detección) AND (carcinoma hepatocelular OR cáncer hepático).	311
Scopus	(Biomarcadores OR detección) AND (carcinoma hepatocelular OR cáncer hepático).	82
Web of Science	(Biomarcadores OR detección) AND (carcinoma hepatocelular OR cáncer hepático).	105
Total		498





A continuación, se realizó la selección de los artículos que se incluyeron en la presente investigación bibliográfica, siguiendo el detallado en el diagrama de la Figura 1.

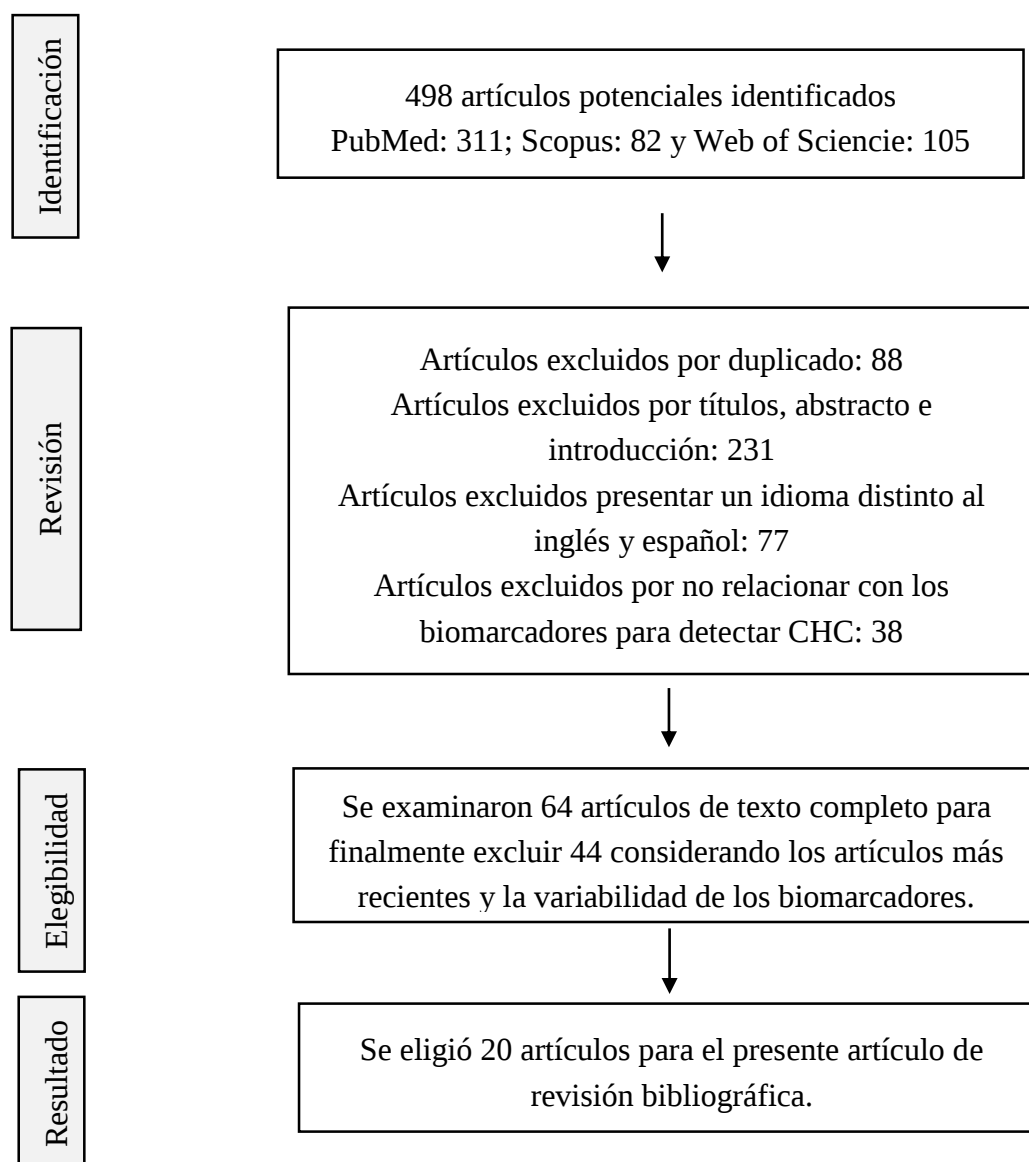


Figura 1. Diagrama de selección de artículos mediante el método prisma.

El método PRISMA fue empleado para la selección de los artículos en la presente revisión bibliográfica sistemática. Gracias a su proceso claro, organizado y transparente se obtuvo un resultado de 20 artículos. En





la tabla 2 se enseña la trazabilidad de cada artículo, proporcionando información relevante sobre el origen y su identificación. En cambio, la tabla 3 desglosa los resultados de cada artículo, además de informar sobre los autor (es), año de publicación, población o muestra investigada y el método de investigación empleado.

Tabla 2. Trazabilidad de los artículos seleccionados.

Fuente	Año	Título	Revista	País	Buscador
(2)	2025	Dysregulation of the SREBP pathway is associated with poor prognosis and serves as a potential biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma	Molecular medicine reports	Grecia	PubMed
(4)	2025	Nuclear magnetic resonance-based lipid metabolite profiles for differentiation of patients with liver cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma	Journal of cancer research and clinical oncology.	Alemania	PubMed
(3)	2025	Identification of new biomarkers of hepatic cancer stem cells through proteomic profiling	Journal of liver cancer	Corea del Sur	PubMed
(5)	2025	Circulating tumor DNA methylation markers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma	Clinical and experimental medicine	Italia	PubMed
(8)	2025	miRNAs-Set of Plasmatic Extracellular Vesicles as Novel Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis Across Tumor Stage and Etiologies	International journal of molecular sciences	Suiza	PubMed
(9)	2025	Overexpression and clinicopathological significance of zinc finger protein 71 in hepatocellular carcinoma	World journal of hepatology	Estados Unidos	PubMed
(6)	2025	BRD4 interacting genes as prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma for optimized treatment strategies	Scientific reports	Inglaterra	PubMed
(10)	2025	Serum miRNA-101 expression signature as non-invasive diagnostic biomarker for Hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma in Egyptian patients	Scientific reports	Inglaterra	PubMed
(11)	2025	Quantification of Fascin-1-Positive Extracellular Vesicles by Nanoflow Cytometry for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Liquid Biopsy	International journal of medical sciences	Australia	PubMed





(12)	2024	Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry-Based Simultaneous Analysis of 32 Bile Acids in Plasma and Conventional Biomarker-Integrated Diagnostic Screening Model Development for Hepatocellular Carcinoma	Metabolites	Suiza	PubMed
(13)	2025	Advancing Biomarker Research: In Situ Cu Isotope Analysis in Liver Tumors by LA-MC-ICP-MS	Analytical Chemistry	Alemania	Scopus
(14)	2025	Document details - Biomarker Panels Associated with Diagnosis and Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Revealed from Protein-Protein and mRNA-miRNA Interaction Networks	Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.	Tailandia	Scopus
(15)	2024	Click chemistry-based dual nanosystem for microRNA-122 detection with single-base specificity from tumour cells	Journal of nanobiotechnology.	Inglaterra	PubMed
(7)	2024	Dentification of 1-Methylnicotinamide as a specific biomarker for the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma	Journal of cancer research and clinical oncology	Alemania	PubMed
(1)	2024	Serum tRF-33-RZYQH9M739P0J as a novel biomarker for auxiliary diagnosis and disease course monitoring of hepatocellular carcinoma	Heliyon	Inglaterra	PubMed
(16)	2023	Detection of sFas, sCD137, and IL-27 Cytokines as Potential Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis	Journal of hepatocellular carcinoma	Nueva Zelanda	Web of Science
(17)	2024	Diagnostic and prognostic performances of GALAD score in staging and 1-year mortality of hepatocellular carcinoma: A prospective study	World journal of gastroenterology.	Estados Unidos	PubMed
(18)	2023	Validation and optimization of AFP-based biomarker panels for early HCC detection in Latin America and Europe	Hepatology communications	Estados Unidos	Web of Science
(19)	2021	A combination of blood lymphocytes and AST levels distinguish patients with small hepatocellular carcinomas from non-cancer patients	Journal of gastrointestinal cancer	Estados Unidos	Web of Science





(20)	2020	Clinical relevance of increased serum preneoplastic antigen in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma	World journal of gastroenterology	Estados Unidos	Scopus
------	------	---	-----------------------------------	----------------	--------

Tabla 3. Resultados de la investigación

Fuente	Título	Población	Método	Resultado
(2)	Dysregulation of the SREBP pathway is associated with poor prognosis and serves as a potential biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma	421 muestras de hígado (50 control sanos, 371 tumores primarios)	Estudio cuantitativo, observacional y analítico.	Los resultados mostraron una alta sensibilidad diagnóstica para el CHC de varias proteínas, como SREBP2 (AUC: 0.86), SCAP (AUC: 0.87), PCK1 (AUC: 0.89) y SPRING (AUC: 0.85). Estos hallazgos sugieren que los genes desregulados en la vía SREBP podrían ofrecer una alternativa diagnóstica prometedora para el CHC pero se requiere investigaciones con cohortes más grandes para validar su uso clínico.
(4)	Nuclear magnetic resonance-based lipid metabolite profiles for differentiation of patients with liver cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma	90 pacientes (30 estadio temprano, 30 en estadio avanzado y 30 con cirrosis hepática)	Estudio cuantitativa, observacional y analítica. Además, presenta un diseño retrospectivo y transversal.	La investigación fue realizada en 12 países europeos y Turquía. Se estudió el perfil lipídico utilizando espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN) y se encontraron alteraciones en los niveles de colesterol total, HDL, LDL, entre otros compuestos. Los resultados indican la implicación del perfil lipídico en el desarrollo del CHC debido a sus cambios metabólicos. Además, se destaca el beneficio en utilizar la RMN por su simplicidad, baja invasividad y alta reproducibilidad.
(3)	Identification of new biomarkers of hepatic cancer stem cells through proteomic profiling	Líneas celulares Huh7	Estudio experimental (in vitro), cuantitativo y analítico.	Las células madre cancerosas (CSC) son encargadas de la resistencia terapéutica, las lesiones tumorales heterogéneas, la recaída tumoral y la metástasis. Los científicos identificaron a la familia de proteínas transportadoras de calcio S100 en células Huh7 con la expresión de CD133+ como las proteínas de mayor expresión. De tal manera, las CSC parecen tener una importancia para el sostenimiento de los tumores malignos, sin embargo, es necesario mayores investigaciones para conocer a





- | | | | |
|---|--|---|--|
| (5) Circulating tumor DNA methylation markers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma | 318 muestras de plasma en tubos de recolección de sangre BD Vacutainer con K2 EDTA provenientes de pacientes en Taiwán (52 sanos, 61 con hepatitis crónica por hepatitis B, 46 con cirrosis hepática y 159 con carcinoma hepatocelular relacionado con hepatitis B). | Estudio observacional, analítico y cuantitativo, con un diseño transversal y retrospectivo. | <p>profundidad la correlación entre la familia S100 hacia las líneas celulares específicas de CHC.</p> <p>La investigación se basó sobre los niveles de metilación de varios genes y miRNA utilizando el genoma completo. Se distinguió seis genes y dos miRNA, los cuales son: APC, COX2, miR-203, RASSF1A, RGS10, miR-129-2, ST8SIA6 y VIM. Los genes demostraron una elevada metilación hacia el CHC a diferencia de los participantes sanos y pacientes con hepatitis y cirrosis. Posteriormente, los investigadores ejecutaron un modelo predictivo de metilación (MPM-8G) y obtuvieron un AUC de 0.875. Pero al unir AFP sérica se alcanzó un AUC hasta 0.905. Cabe resaltar que AFP con un corte óptimo de 4,5 ng/mL presenta un rendimiento inferior que MPM-8G. La aplicación clínica de los biomarcadores de metilación podría alcanzar un diagnóstico temprano para el CHC (4).</p> |
| (8) miRNAs-Set of Plasmatic Extracellular Vesicles as Novel Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis Across Tumor Stage and Etiologies | Modelos de ratas Wistar machos adultos con tumor hepático inducido con dietilnitrosamina (DEN), 90 pacientes con CHC en distintos estadios y 41 individuos sin patologías hepáticas. Además, se empleó ratas con tumor hepático inducido por dietilnitrosamina. | Estudio experimental, cuantitativo, analítico, multicéntrico y retrospectivo. | <p>Los miRNA que fueron identificados como potenciales biomarcadores de CHC son: miR-19a-3p, miR-34a-5p, miR-148b-3p, miR-183-5p y miR-215-5p. Los miRNA tuvieron una expresión elevada en las células de CHC tanto en el modelo de rata como en los pacientes con CHC en los distintos estadios. Además, el análisis combinado mejora el potencial de los miRNA como biomarcadores en los distintos estadios del CHC. Sin embargo, una limitación dentro del estudio es la utilización de los miRNA solamente hacia pacientes con CHC sin incluir a pacientes con otra patología hepática, por ende se desconoce si existe una expresión alterada de los mismos miRNA en diferentes patologías hepáticas.</p> |





- | | | | | |
|------|--|--|---|--|
| (9) | Overexpression and clinicopathological significance of zinc finger protein 71 in hepatocellular carcinoma | 235 muestras de CHC y 13 muestras de tejido hepático no canceroso. | Estudio observacional, analítico, cuantitativo y retrospectivo. | Se evidencio la alta expresión del grupo de las proteínas de dedo de zinc (ZNF) en tejidos de CHC mediante la secuenciación de alto rendimiento de inmunohistoquímica (IHC). No se ha logrado entender con total claridad las funcionalidades de ZNF, precisamente de ZNF71 dentro del CHC. La limitación principal de este estudio son los hallazgos dubitativos, si bien denotan la sobreexpresión del marcador en tejidos con CHC aún se requiere mayores investigaciones para clarificar su aplicabilidad clínica. |
| (6) | BRD4 interacting genes as prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma for optimized treatment strategies | 377 pacientes con carcinoma hepatocelular. | Estudio Observacional, analítico y cuantitativo. | Se identifica 46 genes de expresión diferencial (DEG) que interactúan con BRD4 (BI-DEG) con el uso del análisis comparativo del atlas del genoma del carcinoma hepatocelular (TCGA-LIHC). Cabe destacar que los 46 DEG que se relacionan directamente con BRD4 resultan genes hipotéticos en la implicación del CHC, sobre todo como biomarcadores de diagnóstico. Es por eso que se requiere mayores investigaciones para descartar o viabilizar el uso de estos genes como marcadores tumorales hacia el CHC. |
| (10) | Serum miRNA-101 expression signature as non-invasive diagnostic biomarker for Hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma in Egyptian patients | 100 participantes (40 con CHC asociado al virus de la hepatitis C, 40 con cirrosis hepática relacionado al HCV y 20 sanos como grupo control). | Estudio caso-control retrospectivo. | Los valores de miR-101 fueron elevados de 2.4 veces entre pacientes con CHC y controles sanos. El rendimiento diagnóstico de miRNA-101 a diferencia de AFP es notable, con una sensibilidad de 92.5% y especificidad de 97.5% para miRNA-101, contra una sensibilidad de 60% y especificidad de 67% para AFP con un valor de corte de 7ng/dl. Entre más elevada sea la cantidad y la gravedad de las lesiones hepática, mayores serán los niveles de expresión de miRNA-101. Pero, es importante resaltar que el estudio abarcó a pacientes con CHC teniendo como patogenia al VHC y la cirrosis hepática, por tal razón |





- se debería ejecutar mayores investigaciones acerca de miRNA-101 en pacientes con CHC asociados con otras patologías hepáticas.
- (11) Quantification of Fascin-1-Positive Extracellular Vesicles by Nanoflow Cytometry for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Liquid Biopsy 60 pacientes (20 con HCH sometidos a resección entre 2019 y 2020, 20 con tejidos tumorales y normales adyacentes y 20 sanos). Estudio caso-control retrospectivo. Al momento de la gemación de VE al espacio extracelular, Fascin-1 es detectable en los fluidos periféricos. Si bien se evidencio la sobreexpresión de Fascin-1 en tejidos CHC, la citometría de nanoflujo podría mejorar el monitoreo y el diagnóstico temprano mediante el análisis de VE Fascin-1 porque ha presentado un AUC de 0.8925 y los niveles de VE Fascin-1 fueron directamente proporcional con el estadio del CHC. El estudio de nanoflujo es mínimamente invasiva y podría facilitar el diagnóstico y el monitoreo del CHC en una etapa temprana.
- (12) Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry-Based Simultaneous Analysis of 32 Bile Acids in Plasma and Conventional Biomarker-Integrated Diagnostic Screening Model Development for Hepatocellular Carcinoma 20 muestras de plasma de pacientes con hepatitis crónica, 20 con cirrosis hepática y 20 con carcinoma hepatocelular. Estudio observacional, transversal y experimental. Se empleó LC-MS/MS para identificar y cuantificar 32 ácidos biliares, los cuales son: GCA, TCDCA, GCDCA 3S, ácidos biliares totales, ácidos biliares primarios totales, ácidos biliares conjugados totales, ácidos biliares conjugados con glicina totales, ácidos biliares conjugados con taurina totales, ácidos biliares conjugados con sulfato de glicina totales, ácidos biliares conjugados con sulfato de taurina totales, ácidos biliares con sulfatados totales, conjugados de glicina totales, 3-sulfatos conjugados de glicina, conjugados de taurina totales y 3-sulfatos conjugados de taurina. Luego, se utilizó nueve marcadores (GGT, ALT, ALB, GCA, GCDCA 3S, GLCA 3S, GUDCA 3S, ácidos biliares no conjugados totales y ácidos biliares conjugados con sulfato de glicina totales) para construir un modelo diagnóstico cuyos resultados demostraron un AUC notablemente alto (0,9923), una sensibilidad de 97,44 % y





- una especificidad de 100 %. Los hallazgos sugieren que este novedoso modelo puede resultar valioso para la predicción del CHC, independientemente del análisis de los marcadores tumorales séricos.
- (13) Advancing Biomarker Research: In Situ Cu Isotope Analysis in Liver Tumors by LA-MC-ICP-MS Cultivos celulares. Estudio experimental. El cobre (Cu) es relevante en la homeostasis del hígado, además que el órgano presenta un depósito importante del mismo mineral. Los científicos investigaron las variaciones de los isótopos de cobre en muestras de tejido sanos y enfermos con CHC, mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente por ablación láser-multicolector-ICP-MS (LA-MC-ICP-MS). La investigación generó estándares isotópicos de Cu y un avance metodológico hacia la metabolómica isotópica in vitro con resultados que enseñan la expresión elevada de los isótopos de Cu en tejidos con CHC y necróticos, sin embargo, para comprender en su totalidad las variaciones del Cu hace falta nuevos estudios tanto in vitro como in vivo acompañado de un cohorte agrandado.
- (14) Document details - Biomarker Panels Associated with Diagnosis and Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Revealed from Protein-Protein and mRNA-miRNA Interaction Networks 3 colecciones de transcripciones génicas (GSE57957, GSE76427 y GSE84402) provenientes de la base de datos GEO. Estudio bioinformático o análisis computacional. Mediante el uso de la herramienta del diagrama de Venn se identificaron 143 genes comunes entre los tres grupos de datos del transcriptoma genético (GSE57957, GSE76427 y GSE84402) que fueron obtenidos a partir de la plataforma de la serie GEO. La unificación de los grupos de datos con redes de interacción proteína-proteína y ARNm-miARN proporciono las proteínas PTTG1, RACGAP1, CDC6, CDCA5 y RAD51AP1, y los miRNA hsa-mir-101-3p, hsa-mir-195-5p, hsa-mir-130a-3p, hsa-mir-26b-5p, hsa-mir-29c-3p, hsa-mir-26a-5p y hsa-mir-34a-5p como los posibles biomarcadores diagnóstico y pronóstico. Las futuras





- investigaciones acerca de los miRNA y proteínas nombrados deberían tener un enfoque en descubrir los mecanismos que promueven el CHC, las alteraciones en distintos estadios y en distintas patogenias. Tal vez con mayores conocimientos, estas moléculas permitirían solventar los retos acerca del CHC.
- (15) Click chemistry-based dual nanosystem for microRNA-122 detection with single-base specificity from tumour cells No aplica. Estudio experimental de laboratorio. El nanosistema dual basado en química de clic logró detectar el microARN-122 (miR-122) con alta sensibilidad y especificidad. Fue capaz de diferenciar miR-122 de secuencias con solo una base diferente. De esta forma puede distinguir miR-122 de otras secuencias muy similares en niveles muy bajos de miR-122 dentro de células tumorales. Al mismo tiempo, se demostró mejores tasas de detección y menos errores de identificación en comparación con otras técnicas comunes. Entonces, con la precisión y posibilidad de detección temprana, puede ser una nueva herramienta no invasiva para la detección precoz y seguimiento del CHC.
- (7) Identification of 1-Methylnicotinamide as a specific biomarker for the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma Primera etapa: 69 muestras de sangre (27 sanos, 13 con cirrosis hepática, 13 con CHC por hepatitis B y 16 cirróticos que desarrollaron cáncer en 6 a 14 meses). Segunda etapa: 50 sueros (25 sanos y 25 con CHC temprano). Estudio observacional con un análisis transversal y comparativo. La investigación se desarrolló en dos partes. La primera, se analizaron 69 muestras de sangre y se identificaron 115 metabolitos. Los cambios metabólicos entre las distintas patologías hepáticas son claramente diferenciadas, y durante el seguimiento clínico 8 participantes desarrollaron CHC, se analizaron nuevamente los metabolitos y descubrieron el cambio consistente en el perfil metabólico. Entre todos los metabolitos, el 1-metilnicotinamida (1-MNAM) es el metabolito con mayor posibilidad para usar en la diferenciación del CHC con las otras patologías hepáticas. Por tal motivo, se realizó la segunda etapa,





- | | | | |
|------|---|--|---|
| (1) | Serum tRF-33-RZYQH9M739P0J as a novel biomarker for auxiliary diagnosis and disease course monitoring of hepatocellular carcinoma | 122 pacientes preoperatorios, 98 pacientes sanos, 80 con lesiones hepáticas benignas y 39 pares de tejidos de CHC y tejidos no tumorales adyacentes. | Estudio observacional, transversal y analítico. |
| (16) | Detection of sFas, sCD137, and IL-27 Cytokines as Potential Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis | 38 pacientes con HCH más 15 controles sanos. | Estudio observacional estilo caso-control. |

denominada etapa de validación para 1-MNAM, donde se analizó 50 sueros individuales dando un resultado del AUC de 0.954 y a la par se identificó la relación con el deterioro funcional del hígado. El 1-MNAM resulta un prometedor biomarcador para la detección temprana del CHC.

Entre los seis tsRNA regulados positivamente, se identificó a tRF-33-RZYQH9M739P0J como el marcador con mayor relación hacia los tejidos de CHC mediante qRT-PCR. Se le atribuye una alta reproducibilidad y una correcta estabilidad. El tRF-33-RZYQH9M739P0J tiene relación con la metástasis, el estadio del CHC y la invasión venosa. Sin embargo, no presenta ninguna correlación con la edad, sexo, VHB, cirrosis, diferencia tumoral o tamaño del tumor. Si bien no demuestra un mejor AUC (0.702) ni una mejor especificidad (56.1%) en comparación con AFP y protrombina inducidas por la ausencia de vitamina K II (PIVKA-II), su sensibilidad fue superior entre los 3 marcadores, y al combinar los tres biomarcadores, el AUC es de 0.932 con una sensibilidad del 93.4%.

Las citocinas resaltantes fueron: MIP-1 β y sFas, con niveles elevados en los sueros de los pacientes con CHC. Las citocinas nombradas pueden ser útiles en la detección de CHC, pero el nomograma construido en base de sFas, sCD137 e IL-27 evidencio una mayor tasa diagnóstica con un AUC de 0.948, una sensibilidad del 92.11%, una especificidad del 93.33% y una precisión de 0.925. En conclusión, las citosinas presentan el potencial para mejorar la tasa de detección del CHC.





- | | | | | |
|------|--|---|---|--|
| (17) | Diagnostic and prognostic performances of GALAD score in staging and 1-year mortality of hepatocellular carcinoma: A prospective study | 115 individuos con CHC | Estudio prospectivo, observacional y analítico | La puntuación GALAD no tuvo un mayor rendimiento diagnóstico en estadio muy temprano y en estadio temprano del CHC en comparación con AFP individual y AFP-L3 individual. Sin embargo, GALAD presentó un rendimiento diagnóstico de mayor precisión en el estadio curativo que en el estadio temprano del CHC. SU corte óptimo fue $\geq 2,65$ con una sensibilidad del 74.67% y una especificidad del 85.0%. También, GALAD presentó un AUC significativamente superior al resto de los biomarcadores para predecir la característica agresiva del CHC. Entonces, la puntuación GALAD tiene la posibilidad de mejorar el diagnóstico del CHC, detectando en la etapa curativa con un mejor rendimiento en comparación con AFP y AFP-L3, pero no mejor que PIVKA-II. Así mismo, se puede utilizar GALAD para predecir la mortalidad a 1 año en el CHC no curativo. |
| (18) | Validation and optimization of AFP-based biomarker panels for early HCC detection in Latin America and Europe | 2000 muestras de pacientes en 6 países latinoamericanos (Ecuador, Argentina, Chile, Brasil, Colombia y Perú) y 2 países europeos (Países Bajos y España). | Estudio multicéntrico observacional, que combina componentes prospectivos y retrospectivos. | Fueron los primeros en evidenciar la puntuación GALAD a nivel latinoamericana para detectar CHC en estadio temprano y presento un AUC de 0.78 para etiologías viral y para etiologías no viral un AUC de 0.75. También, se realizó el estudio de GALAD con un punto de corte optimizado (-1.85), pero los resultados fueron similares. Luego, se evaluó a ASAP (GALAD sin AFP-L3) y manifestó un AUC de 0.80, una sensibilidad del 52% y una especificidad de 90% para detectar CHC temprano en personas europeas, y para personas latinoamericanas, se evidenció un AUC de 0.86, con una sensibilidad del 63% y especificidad del 90%. Gracias a todos estos resultados, existe la viabilidad de emplear la puntuación ASAP para |





(19)	A combination of blood lymphocytes and AST levels distinguish patients with small hepatocellular carcinomas from non-cancer patients	101 pacientes con CHC pequeños (≤ 3 cm) y 275 pacientes con hepatitis o cirrosis. Ambos grupos tuvieron un trasplante de hígado. Se requirió de otro grupo de 39 participantes con CHC que no fueron trasplantados para la confirmación de los resultados.	Estudio observacional y retrospectivo.	complementar la toma de decisiones clínicos.
(20)	Clinical relevance of increased serum preneoplastic antigen in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma	141 personas con VHC, de los cuales, 50 presentan hepatitis, 44 cirrosis y 47 CHC	Estudio observacional y prospectivo.	Utilizaron los parámetros del hemograma y la función hepática para estudiar inicialmente las variaciones en pacientes con CHC pequeño (≤ 3 cm). Se identificaron al conteo de linfocitos (WBC) y aspartato amino transferasa (AST) como los parámetros para dicotomizar a los participantes. A continuación, se analizaron los niveles a partir de muestras sanguíneas y los resultados indicaron que el modelo presenta una sensibilidad del 0.812 y especificidad del 0.429. La principal debilidad de la investigación es el grupo poblacional con 101 pacientes, al igual de una pequeña cantidad de personas en el grupo de confirmación. El antígeno preneoplásico estudiado para diferenciar el CHC de la hepatitis alcanzó una sensibilidad del 63.8% y especificidad del 78.0%, con un corte óptimo de 5ng/ml. En cambio, su valor para diferenciar el CHC de la hepatitis y la cirrosis alcanzó una sensibilidad del 63.8% y una especificidad del 66.0%. Los resultados sugieren que PNA presenta una sensibilidad similar a la AFP y DCP, pero una especificidad menor que AFP y DCP. Un dato relevante es la elevada correlación de GTP sérico con PNA, de este modo, existe la posibilidad que PNA pueda diagnosticar CHC donde GTP se encuentre elevado con niveles débiles de AFP y DCP. Cabe resaltar que se desconoce el valor diagnóstico de PNA en etiologías distintas al VHC.

La AFP es el biomarcador más estudiado para las decisiones clínicas acerca del CHC pero las críticas en los últimos años se basan en su rendimiento moderado que denota su poco avance en mejorar la tasa de





supervivencia. Por consiguiente, brota la duda de continuar con su uso en los estudios diagnósticos del CHC como herramienta diagnóstica auxiliar para el diagnóstico y vigilancia del CHC. Otros biomarcadores con grandes estudios y utilizados actualmente son AFP-L3 y des-gamma-carboxi protrombina (DCP). AFP-L3 es caracterizado para identificar personas con alto riesgo de padecer CHC y puede presentarse antes que el tumor se hiciera visible en los estudios de imágenes. Por otra parte, DCP obtuvo un mejor rendimiento para la detección de tumores grandes (>5cm de diámetro) y es considerado como un factor pronóstico para la supervivencia. AFP-L3 y DCP presentan, en ciertos aspectos, un rendimiento superior que AFP para diagnosticar el CHC de manera temprana. Ambos biomarcadores fueron aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para predecir el cáncer de hígado y además, las directrices chinas y japonesas recomiendan a AFP, AFP-L3 y DCP para la práctica clínica. La tabla 2 enseña los biomarcadores nombrados y otros biomarcadores que son utilizados, acompañados con los respectivos valores de sensibilidad, especificidad y valores de corte.

Tabla 2. Biomarcadores utilizados en la práctica clínica.

Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	Valor de corte
AFP	62%	87%	5 ng/mL
AFP-L3	55%	90%	1.7%
DCP	48%	86%	/
AFU	56.1%	69.2%	24U/I
GP73	72.4%-74.6%	61.5-97.4%	Diferente punto de corte
GPC-3	36.1%-95%	/	/
OPN	79.2%	79.6%	/

AFP: alfa-fetoproteína; DCP: des-gamma-carboxi protrombina; AFU: alfa-l fucosidasa; GP73: proteína de Golgi-73; GPC-3: glipicano 3; OPN: osteopontina.

A pesar del respaldo de los estudios hacia los biomarcadores antedichos, los actuales retos diagnósticos y terapéuticos hacia el carcinoma hepatocelular conllevan a una tasa de recuperación y esperanza de vida modesta. Menos del 30% de pacientes con CHC son elegibles para recibir distintos métodos terapéuticos porque el CHC es detectado de manera tardía y por ende existen lesiones hepáticas prácticamente irreversibles. Por tal razón, nace la necesidad de innovar biomarcadores para una detección apropiada con el fin de mejorar las intervenciones curativas y la tasa de supervivencia. Algunos estudios, como Sharafeldin et al. demuestran expresiones modificadas de miRNA, precisamente de miRNH101, en personas con CHC relacionado con VHC cuyos resultados presentan una diferencia notable en comparación de AFP, y al mismo tiempo, resulta posible estratificar la gravedad del CHC con el análisis de miRNH101 para conseguir un mejor pronóstico de los pacientes. Un resultado similar se alcanzó en el estudio de Robles et al. (15) con el estudio de miR-122 con la técnica del nanosistema cuya sensibilidad y especificidad, a diferencia de otras técnicas comunes, aumenta notablemente la tasa de detección y a la par reduce la tasa de errores. Algo similar ocurre en la investigación de Wu et al. (11), al estudiar las vesículas extracelulares para cuantificar a Fascin-1 se llega a la conclusión de que este es un potencial biomarcador más óptimo que AFP debido a una sensibilidad más precisa.

Si bien existe la evidencia que AFP presenta debilidad, esto no descarta totalmente su utilización para aportar complementariamente las decisiones clínicas. Un claro ejemplo es el estudio de Lu et al.(5) quienes inicialmente innovaron un modelo predictivo en base a los niveles de metilación de genes y alcanzaron un





rendimiento superior al de AFP, pero al unir el modelo predictivo con el análisis cuantitativo de AFP se alcanza un valor diagnóstico superior. Lo mismo ocurre con ARNt-33-RZYQQ9M739P0J, cuando los investigadores Li et al. (1) lo identificaron como un biomarcador relacionado directamente con el CHC y al unir con el análisis de AFP y PIVKA-II se evidencia una mejoría para la identificación temprana y un predictor al seguimiento del CHC. Empero, no todos los biomarcadores emergentes alcanzan un valor diagnóstico superior a biomarcadores conocidos. Yamashita et al. (20) estudiaron a los antígenos preneoplásicos pero se encontraron con valores similares a AFP y DCP.

Las investigaciones abarcaron otras disciplinas distintas a la genética y biología molecular, comprendiendo parámetros de mayor facilidad y accesibilidad. En base a los parámetros del conteo de leucocitos y de AST, los investigadores Carr et al. (19) crearon un modelo prometedor para la toma de decisiones clínicas. Y si se incluye otros parámetros cotidianos, como el sexo, la edad, y otros marcadores tumorales, se crea un modelo de puntuación llamado GALAD para detectar el CHC en estadios tempranos y predecir la mortalidad a 1 año en CHC no curativo. Sin embargo, este modelo, desde 2014, nunca fue modificado ni optimizado para mejorar el rendimiento de detección precoz del CHC. Ese fue el motivo de Beudeker et al. (18) para buscar una alternativa de GALAD. Si bien encontrar un punto de corte optimizado de -1.85, destacan el modelo ASAP, que excluye a AFP-L3 para obtener resultados mejorados y económicamente más accesible. Este modelo merece la pena de ser estudiado a mayor profundidad para complementar las prácticas clínicas.

Dentro de los avances investigativos, se descubrieron nuevos modelos para predecir el CHC, como el modelo de los ácidos biliares de Yamauchi et al. (12) que convierte el análisis de los ácidos biliares acompañado de biomarcadores convencionales como un método valioso y novedoso cuya especificidad alcanza el 100%. Lo mismo ocurre con la investigación de Schannor et al. (13) quienes generaron avances metabólica y estándares isotópicos del cobre *in vitro*. Todos estos avances deberían ser sometidos a nuevas investigaciones con cohortes poblacionales superiores para corroborar los resultados y potencializar el uso en prácticas clínicas.

Conclusiones

Existe un amplio estudio que respalda el uso actual de AFP, AFP-L3, DCP, entre otros biomarcadores para aportar información en la toma de decisión clínica frente al carcinoma hepatocelular. Sin embargo, los tres biomarcadores no demuestran una mejoría en la detección temprana, y por ende no se logra mejorar la supervivencia de las personas. Por tal razón, existen nuevos estudios hacia nuevos biomarcadores para mejorar el rendimiento diagnóstico y terapéutico del CHC.

Se denota la necesidad de seguir con las investigaciones de los biomarcadores resaltados en los artículos recopilados y hacia nuevos posibles biomarcadores, mediante estudios similares para corroborar los resultados obtenidos, pero con la inclusión de un grupo poblacional más grande y si posible en un marco continental e internacional, de manera que se logre la recopilación de resultados valiosos para conocer con mayor profundidad el CHC en los diferentes puntos geográficos.

Todos los artículos recalcan la gravedad del carcinoma hepatocelular haciendo énfasis hacia la causa trascendental que es el diagnóstico en una etapa tardía. La esperanza y el continuo de los avances científicos permitirían esclarecer las dudas de las funcionalidades, el rendimiento diagnóstico y la aportación en las





decisiones clínicas de los biomarcadores, todo con la finalidad de frenar el avance del carcinoma hepatocelular en el mundo.

Referencias

1. Li X, Li Y, Yuan J, Zhang W, Xu T, Jing R, et al. Serum tRF-33-RZYQH9M739P0J as a novel biomarker for auxiliary diagnosis and disease course monitoring of hepatocellular carcinoma. *Heliyon*. 2024;10(9).
2. Li X, Wang Y, Liu J, Gao T, Cao L, Yan M, et al. Dysregulation of the SREBP pathway is associated with poor prognosis and serves as a potential biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Molecular Medicine Reports*. 2025;31(5):1-14.
3. Choi SH, Lee HY, Yun SH, Jang SJ, Kim SU, Park JY, et al. Identification of new biomarkers of hepatic cancer stem cells through proteomic profiling. *Journal of Liver Cancer*. 2025;25(1):123-33.
4. Nardone L, Alunni-Fabbroni M, Schinner R, Weber S, Mayerle J, Schiffer E, et al. Nuclear magnetic resonance-based lipid metabolite profiles for differentiation of patients with liver cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2025;151(4):131.
5. Lu C-Y, Tsai K-F, Yen C-J, Hsieh C-J, Peng P-J, Huang S-C, et al. Circulating tumor DNA methylation markers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clinical and Experimental Medicine*. 2025;25(1):83.
6. Zhang H, Yu J, Zhang F, Liu Q, Pan J, Wen P, et al. BRD4 interacting genes as prognostic biomarkers in hepatocellular carcinoma for optimized treatment strategies. *Scientific Reports*. 2025;15(1):5617.
7. Zhang S, Tuo P, Ji Y, Huang Z, Xiong Z, Li H, et al. Identification of 1-Methylnicotinamide as a specific biomarker for the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2024;150(6):310.
8. Molina-Pelayo FA, Zarate-Lopez D, García-Carrillo R, Rodríguez-Beas C, Íñiguez-Palomares R, Rodríguez-Mejía JL, et al. miRNAs-Set of Plasmatic Extracellular Vesicles as Novel Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis Across Tumor Stage and Etiologies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(6):2563.
9. Qin K, Xiong D-D, Qin Z, Li M-J, Li Q, Huang Z-G, et al. Overexpression and clinicopathological significance of zinc finger protein 71 in hepatocellular carcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2025;17(2):101914.
10. Sharafeldin MA, Suef RA, Mousa AA, Ziada DH, Farag MM. Serum miRNA-101 expression signature as non-invasive diagnostic biomarker for Hepatitis C virus—associated hepatocellular carcinoma in Egyptian patients. *Scientific Reports*. 2025;15(1):645.
11. Wu B, Wang Z, Wang G, Zhong Q, Wu Q, Li J, et al. Quantification of Fascin-1-Positive Extracellular Vesicles by Nanoflow Cytometry for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Liquid Biopsy. *International Journal of Medical Sciences*. 2025;22(7):1574.





12. Yamauchi M, Maekawa M, Sato T, Sato Y, Kumondai M, Tsuruoka M, et al. Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry-Based Simultaneous Analysis of 32 Bile Acids in Plasma and Conventional Biomarker-Integrated Diagnostic Screening Model Development for Hepatocellular Carcinoma. *Metabolites*. 2024;14(9):513.
13. Schannor M, Oelze M, Traub H, He Y, Schmidt R, Heidemann L, et al. Advancing Biomarker Research: In Situ Cu Isotope Analysis in Liver Tumors by LA-MC-ICP-MS. *Analytical Chemistry*. 2025;97(8):4425-32.
14. Yekta RF, Rezaei-Tavirani M, Oskouie AA, Amiri-Dashatan N. Biomarker Panels Associated with Diagnosis and Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Revealed from Protein-Protein and mRNA-miRNA Interaction Networks. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2025;26(1):249-62.
15. Robles-Remacho A, Martos-Jamai I, Tabraue-Chávez M, Aguilar-González A, Laz-Ruiz JA, Cano-Cortés MV, et al. Click chemistry-based dual nanosystem for microRNA-122 detection with single-base specificity from tumour cells. *Journal of Nanobiotechnology*. 2024;22(1):791.
16. Do X-H, Le MT, Nguyen TH, Le TT, Nguyen X-H, Mai TB, et al. Detection of sFas, sCD137, and IL-27 cytokines as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma diagnosis. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2023:783-93.
17. Jitraphawan O, Ruamtawee W, Treewatchareekorn M, Sethasine S. Diagnostic and prognostic performances of GALAD score in staging and 1-year mortality of hepatocellular carcinoma: A prospective study. *World Journal of Gastroenterology*. 2024;30(17):2343.
18. Beudeker BJ, Fu S, Balderramo D, Mattos AZ, Carrera E, Diaz J, et al. Validation and optimization of AFP-based biomarker panels for early HCC detection in Latin America and Europe. *Hepatology Communications*. 2023;7(10):e0264.
19. Carr BI, Bag HG, Ince V, Akbulut S, Ersan V, Usta S, et al. A combination of blood lymphocytes and AST levels distinguishes patients with small hepatocellular carcinomas from non-cancer patients. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2021;52(4):1211-6.
20. Yamashita S, Kato A, Akatsuka T, Sawada T, Asai T, Koyama N, et al. Clinical relevance of increased serum preneoplastic antigen in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(13):1463.

