

Artículo Científico

Marcadores tumorales en el pronóstico, diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama: Revisión literaria.

Tumor markers in the prognosis, diagnosis, and follow-up of breast cancer: A literature review.

Arroyo-Bone, Yorqui Lenin¹; Zúñiga-Sosa, Evelin Alexandra².

¹ Pontificia Universidad Católica del Ecuador Sede Esmeraldas, Escuela de Salud y Bienestar, Carrera de Laboratorio Clínico; Ecuador, Esmeraldas; <https://orcid.org/0009-0005-5104-2248>; ylarroyo@pucese.edu.ec

² Pontificia Universidad Católica del Ecuador Sede Esmeraldas, Grupo de Investigación SALUDCYT, Escuela de Salud y Bienestar, Carrera de Laboratorio Clínico; Ecuador, Esmeraldas; <https://orcid.org/0000-0001-9342-3165>; evelin.zuniga@pucese.edu.ec

Cita: Arroyo-Bone, Y. L., & Zúñiga-Sosa, E. A. (2026). Marcadores tumorales en el pronóstico, diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama: Revisión literaria. *Innova Science Journal*, 4(4), 332-347. <https://doi.org/10.63618/omd/isj/v4/n4/425>

¹ Autor Correspondencia

 <https://doi.org/10.63618/omd/isj/v4/n4/425>

Recibido: 25/03/2026

Aceptado: 01/08/2026

Publicado: 31/10/2026



Copyright: © 2026 por los autores. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la **Licencia Creative Commons, Atribución-NoComercial 4.0 Internacional. (CC BY-NC)**.

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

Resumen: Esta revisión sistemática analiza la utilidad clínica de marcadores tumorales convencionales y emergentes en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de mama mediante una búsqueda estructurada en PubMed, Science Direct y Scopus (2021–2025). De 17.953 registros, se seleccionaron 7 artículos originales evaluados mediante QUADAS-2 y GRADE. Los resultados indican que los marcadores clásicos (CA 15-3 y CEA) poseen una sensibilidad moderada (58.0%) y alta variabilidad, siendo eficaces principalmente para el monitoreo de recurrencia y respuesta al tratamiento. En contraste, biomarcadores moleculares emergentes como PTEN (96.4% sensibilidad, 100% especificidad), circHIPK3 y TTL/CK19 mRNA demostraron un desempeño superior para la detección precoz y estratificación de riesgo, aunque con una certeza de evidencia actualmente baja debido al número limitado de estudios. Se concluye que, si bien los marcadores convencionales siguen siendo referentes en el seguimiento clínico, es necesaria una transición hacia paneles moleculares y la integración de inteligencia artificial para mejorar la precisión diagnóstica y personalizar el abordaje oncológico en salud pública.

Palabras clave: Cáncer de mama; Biomarcadores; CEA/CA 15-3; Detección temprana.

Abstract: This systematic review evaluates the clinical utility of conventional and emerging tumor markers in the diagnosis, prognosis, and follow-up of breast cancer through a structured search in PubMed, ScienceDirect, and Scopus (2021–2025). From 17,953 records, 7 original articles were selected and assessed using QUADAS-2 and GRADE frameworks. Findings indicate that classical markers (CA 15-3 and CEA) possess moderate sensitivity (58.0%) and high variability, making them effective primarily for monitoring recurrence and treatment response. In contrast, emerging molecular biomarkers such as PTEN (96.4% sensitivity, 100% specificity), circHIPK3, and TTL/CK19 mRNA demonstrated superior performance for early detection and risk stratification. However, the certainty of evidence for these emerging markets is currently low due to the limited number of studies. The review concludes that while conventional markers remain clinical benchmarks for follow-up, a transition toward molecular panels and the integration of artificial intelligence is necessary to enhance diagnostic precision and personalize oncological care in public health.

Keywords: Breast cancer; Biomarkers; CEA/CA 15-3; Early detection.

1. Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad de proliferación acelerada, desordenada y descontrolada de células con genes mutados en los tejidos de la glándula mamaria, siendo así, la neoplasia más recurrente en mujeres de territorios desarrollados y subdesarrollados, constituyendo la principal causa de mortalidad oncológica femenina. En 2020, se estimaron alrededor de 2,3 millones de casos nuevos en el mundo, cifra que ha llevado a considerarla como una prioridad de salud pública, debido a que las proyecciones demográficas sugieren un aumento en las próximas décadas si no se actúa en prevención, detección y acceso a tratamiento, lo que tendría un impacto sustancial en regiones con sistemas de salud débiles o con inequidades marcadas (Bray et al., 2024; Orellana & Barcia, 2023; Sung et al., 2021).

Las desigualdades en capacidad de detección y atención oncológica condicionan los resultados; mientras que en países de altos ingresos la mortalidad por cáncer de mama ha tendido a estabilizarse o disminuir gracias a programas organizados de cribado y mejores tratamientos, en varios países latinoamericanos se han documentado aumentos en la mortalidad estandarizada por edad en la última década, lo que refleja barreras en el acceso oportuno al diagnóstico, falta de cobertura poblacional de mamografía, demoras en la confirmación diagnóstica y limitaciones en el acceso a terapias oncológicas modernas. Estudios recientes y revisiones regionales han señalado tendencias divergentes entre subregiones y la necesidad de fortalecer sistemas de salud para cerrar estas brechas (Piñeros et al., 2022; Puschel & Paz, 2023). En este sentido, los organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecen que la respuesta regional debe priorizar la implementación y mejora de programas de detección temprana y garantizar el acceso equitativo a diagnóstico y terapias eficaces, junto con el fortalecimiento de registros y la investigación local para adaptar intervenciones al contexto regional con la finalidad de reducir la incidencia de la enfermedad (Bahadoran et al., 2025; Carioli et al., 2022; GLOBOCAN, 2018; Organización Panamericana de la Salud, 2025).

Con este antecedente, se establece la necesidad de sintetizar la evidencia disponible sobre la utilidad de marcadores tumorales clásicos y emergentes en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de mama, y evaluar la calidad metodológica y el grado de evidencia de cada marcador para orientar futuras investigaciones y su posible traducción clínica. Revisión finalizada.

2. Materiales y Métodos

2.1. Diseño y protocolo

Este estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura según la guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021), cuyo objetivo fue analizar la utilidad clínica de los marcadores tumorales en el pronóstico, diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama. El protocolo de esta investigación fue registrado prospectivamente en la base de datos internacional PROSPERO (Posso & Sala, 2024) con el código de identificación CRD420261327819. Para estructurar la búsqueda y los criterios de elegibilidad, se aplicó en modelo PICO.

- **Población:** Pacientes con diagnóstico o sospecha de cáncer de mama.

- **Intervención/Indicador:** Evaluación de biomarcadores séricos clásicos (CEA, CA 15-3) y moleculares emergentes (PTEN, cirHIPK3, TTL/CK19 mRNA).
- **Comparador:** Estándar de oro clínico.
- **Resultado:** Precisión diagnóstico-medida a través de la sensibilidad (SE), especificidad (SP) y su impacto en el pronóstico o seguimiento.

2.2. Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se ejecutó de forma estructurar en bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scopus, con acceso a través de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador Sede Esmeraldas. El periodo de búsqueda comprendió artículos publicados entre los años 2021 y 2025 para garantizar la actualidad de la evidencia. Se emplearon descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) combinados con operadores bolinéanos.

- **PubMed:** ("breast cancer" OR "breast neoplasms") AND ("serum tumor markers" OR "biomarkers") AND (diagnosis OR prognosis OR monitoring OR "disease progression");
- **Scopus:** ("breast cancer" OR "breast neoplasm") AND ("serum tumor marker*" OR biomarker) AND (diagnos OR prognos OR monitor);
- **ScienceDirect:** ("serum tumor markers" AND "breast cáncer" AND (diagnosis OR prognosis OR follow-up))

2.3. Criterios de selección y cribado

En el proceso de selección de los estudios se incluyeron artículos originales, de acceso abierto, en idiomas inglés, español y portugués. La estrategia de búsqueda incluyó la búsqueda de biomarcadores séricos, moleculares, epigámicos (metilación de genes) y vesículas extracelulares para permitir un análisis comparativo entre la práctica clínica actual y las tecnologías diagnosticas emergentes.

Los criterios de exclusión abarcaron los estudios con información redundante, revisiones previas, muestras insuficientes o falta de rigor metodológico. De forma crítica, se excluyeron aquellos informes que no proporcionaron datos numéricos específicos sobre sensibilidad y especificidad, variables esenciales para el análisis comparativo de la utilidad diagnóstica. La gestión y eliminación de los duplicados se realizó mediante la plataforma Rayyan (Ouzzani et al., 2016), que facilitó la eliminación automática de duplicados y la aplicación de filtros por título, resumen y año de publicación, alcanzando un 95% de concordancia Inter evaluador. La diferencia del 5% fue evaluada por consenso.

2.4. Evaluación de la Calidad y Extracción de Datos

Los estudios evaluados fueron incluidos considerando dos dimensiones:

- **Calidad Editorial e Impacto:** Se realizó una categorización de los estudios según el factor de impacto y el cuartil (Q1 a Q4) de la revista en la base de Scopus para ponderar la solidez de la evidencia.
- **Calidad Metodológica:** La calidad metodológica de los estudios primarios se evaluó mediante la herramienta QUADAS-2. Dos revisores evaluaron la forma independiente del riesgo de sesgo y las preocupaciones sobre la aplicabilidad

en cuatro dominios: 1) selección de pacientes, 2) prueba índica, 3) estándar de referencia y 4) flujo y tiempos. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso entre los investigadores. Esta evaluación permitió ponderar la solidez de los hallazgos de sensibilidad y especificidad reportados para marcadores.

- **Certeza de la evidencia con enfoque GRADE:** La certeza del cuerpo de evidencia para cada marcador se evaluó utilizando el enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluación) (Aguayo-Albasini et al., 2014) adaptado para estudios de precisión diagnóstica. Se analizaron cinco dominios: riesgo del sesgo vinculado a los resultados de QUADAS-2, la inconsistencia mediante la evaluación de la disparidad de rendimiento biológico entre estudios, directividad, imprecisión basada en el número de estudios y amplitud de intervalos de confianza y el sesgo de publicación. La certeza se clasificó en cuatro niveles: alta, moderada, baja o muy baja.

2.5. Síntesis de Datos y Análisis estadístico.

Los datos se organizaron en Microsoft Excel, recolectando: año, autor, país, tipo de estudio, marcador evaluado, tamaño de la muestra, utilidad clínica y valores de precisión diagnóstica (SE, SP). Adicionalmente, se realizó un mapeo geográfico de la producción científica y la categorización de la evidencia basada en el cuartil de la indexación (SJR) de las revistas. Esto permitió evaluar si la robustez de los hallazgos y la complejidad del diseño de estudio tenían relación con el impacto editorial de la fuente.

Se realizó una síntesis cualitativa de las utilidades clínicas y una síntesis cuantitativa descriptiva para comparar el desempeño de los marcadores. Para los biomarcadores con presencia en múltiples estudios y se calcularon los siguientes parámetros estadísticos:

- Media aritmética de la sensibilidad y especificidad.
- Desviación estándar (SD).
- Valores mínimos y máximos detectados.

Este análisis permitió identificar la variabilidad diagnóstica y el potencial superior de los biomarcadores moleculares frente a los métodos clásicos.

3. Resultados

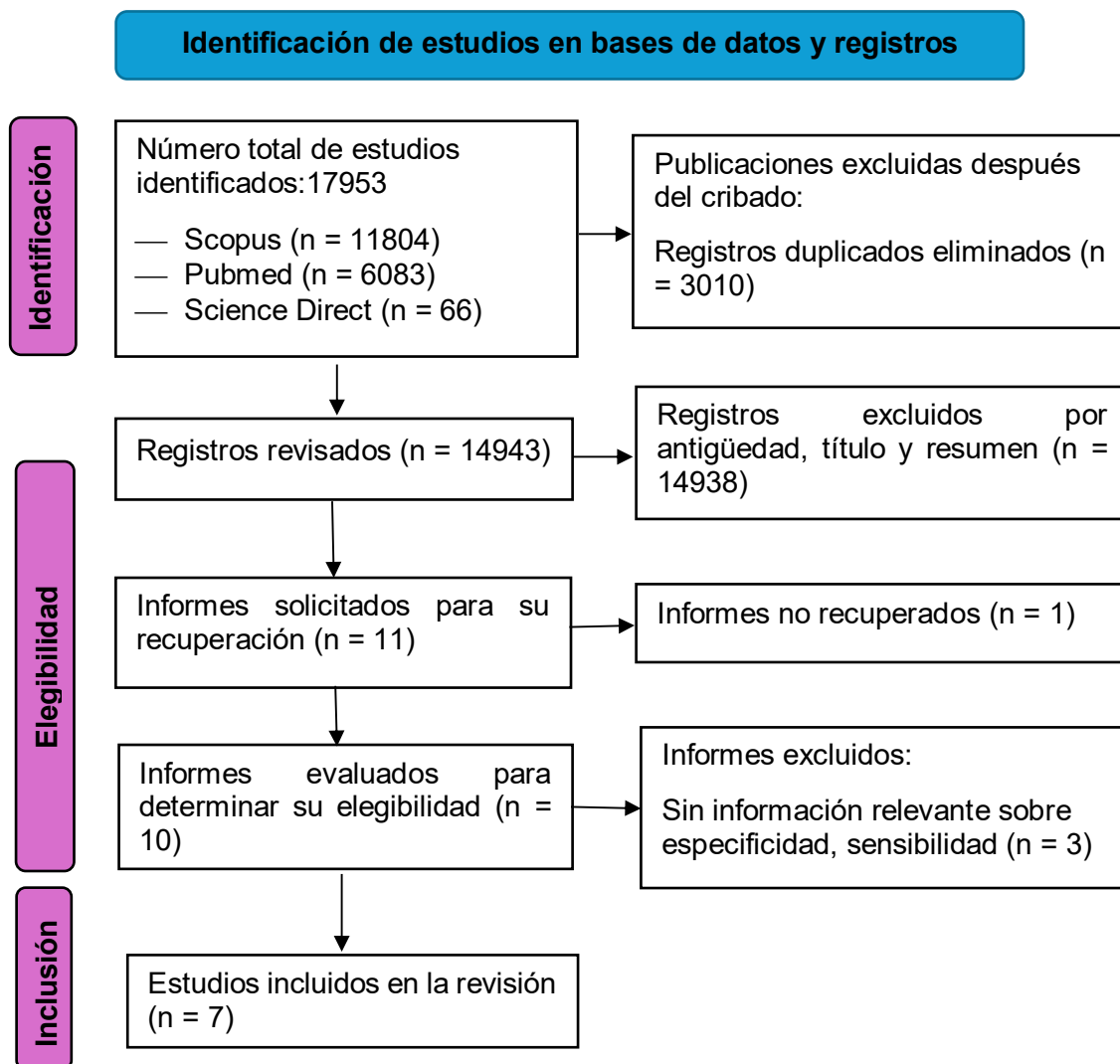
El proceso de selección de la literatura se detalla en la Figura 1: Diagrama PRISMA para la recopilación de artículos científicos. La búsqueda arrojó un total de 17,953 registros distribuidos en las bases de datos. Tras la eliminación de 3,010 duplicados, se procedió a la revisión de 14,943 registros. Un cribado riguroso por antigüedad, título y resumen llevó a la exclusión de 14,938 registros, resultando en 11 informes para la fase de recuperación. De estos, se recuperaron 10 y uno no fue recuperado. Finalmente, la evaluación a texto completo determinó la exclusión de 3 informes por falta de información relevante sobre especificidad y sensibilidad, lo que condujo a la inclusión de 7 estudios en la síntesis cualitativa de esta revisión.

Además, se realizó un análisis cualitativo de los estudios sobre marcadores tumorales en cáncer de mama clásicos y emergentes (Tabla 1), considerando los parámetros de

indexación y cuartil de las revistas, lo que revela un panorama diverso tanto en términos metodológicos como de calidad científica y utilidad clínica.

Figura 1.

Diagrama PRISMA para la recopilación de artículos científicos



Nota: Elaborado por los autores

En cuanto a la calidad editorial, dos estudios se publicaron en revistas del primer cuartil (Q1), los que se caracterizan por el uso de diseños prospectivos y multicéntricos y por la evaluación de biomarcadores tanto clásicos como CEA, CA 15-3, CA125 y moleculares TEVs y TTL/CK19 mRNA. Por otra parte, tres estudios se encuentran en revistas Q2, mientras que uno corresponde a Q3 y otro a Q4. Geográficamente, los estudios provienen principalmente de Asia (China, India, Irán, Turquía) y algunos de Europa y Medio Oriente (Portugal, Egipto). Los estudios chinos e indios, publicados en revistas Q1 y Q3, presentan las cohortes más grandes y diseños multicéntricos, mientras que los trabajos de menor tamaño muestral se concentran en países con publicaciones Q2 o Q4.

Los marcadores tumorales evaluados, se mantiene la predominancia de CEA y CA 15-3, consolidándose como los biomarcadores de referencia en la práctica clínica. Los estudios publicados en revistas de mayor impacto incluyen también marcadores emergentes como CA125, vesículas extracelulares tumorales (TEVs) y TTL (CK19 mRNA), mientras que los trabajos en revistas Q2-Q4 exploran la metilación de PTEN, circHIPK3 y análisis multi-ómicos.

Tabla 1.

Extracción de datos principales de cada estudio

No. de estudio	Autor	Revista	Indexacion/Cuartil	País	Tipo de estudio	Marcador/es tumorales evaluados	Muestra	Utilidad clínica (Diagnóstico/pronóstico/seguimiento)
1	Xu, Feng et al. 2024(Xu et al., 2024)	iScience	Scopus Q1	China	Multicéntrico, prospectivo	CEA, CA 15-3, CA125, TEVs	512 pacientes con cáncer de mama, 198 controles	Potencial como biomarcador fiable para diagnóstico precoz, pronóstico y seguimiento de recurrencia/metástasis.
2	Uygur & Gümüş, 2021 (Uygur & Gümüş, 2021a)	Cancer Treatment and Research Communications	Scopus Q2	Turquía	Retrospectivo	CEA y CA 15–3	451	Marcadores accesibles para el seguimiento del cáncer de mama. Útiles como herramienta complementaria en la predicción de metástasis, pronóstico y supervisión de la respuesta al tratamiento.
3	Bahadoran, Ensiyeh et al., 2025 (Bahadoran et al., 2025)	Practical Laboratory Medicine	Scopus Q2	Irán	Estudio caso-control prospectivo	circHIPK3, CEA, CA 15-3	95 pacientes + 93 controles	Se perfila en el diagnóstico temprano, seguimiento y correlación con tamaño tumoral, mejora al combinar con CA-15-3 y CEA. Podría servir como marcador complementario junto a los tradicionales CA-15-3 y CEA.
4	Sousa, Nuno et al., 2022(Sousa et al., 2022)	Surgical Oncology	Scopus Q1	Portugal	Observacional, prospectivo unicéntrico	TTL (CK19 Mma)	87	Decisión quirúrgica sobre disección axilar, predicción de metástasis en ganglios no centinela

No. de estudio	Autor	Revista	Indexacion/Cuartil	País	Tipo de estudio	Marcador/es tumorales evaluados	Muestra	Utilidad clínica (Diagnóstico/pronóstico/seguimiento)
5	Ramadan, Amal et al., 2021(Ramadan et al., 2021)	Journal of Genetic Engineering and Biotechnology	Scopus Q2	Egipto	Estudio prospectivo/observacional	PTEN methylation, CEA, CA 15-3	112 cáncer, 66 benignos, 25 controles sanos	Marcador de pronóstico, diagnóstico no invasivo, correlación con estadio y grado tumoral con excelente discriminación entre cáncer y benignidad. Permite estratificar riesgo de progresión / supervivencia.
6	Luan et al., 2021 (Luan et al., 2021)	Journal Bio – X Research	Scopus Q4	China	Retrospectivo	CEA, CA 15-3	177	Se enfoca en mejorar la precisión del diagnóstico con CEA o CA 15-3, utiliza variables clínicas y de imagen para entrenar modelos que podrían integrarse con biomarcadores en el futuro.
7	Ashraf et al., 2025(Ashraf et al., 2025)	International Journal of Life Sciences, Biotechnology and Pharma Research	Scopus Q3	India	Análisis multi-ómico con validación funcional	CEA, CA 15-3	534	El CEA y el CA 15-3 son útiles en el diagnóstico precoz de la metástasis y del pronóstico del cáncer de mama y monitorización de la respuesta al tratamiento.

Nota: CEA: antígeno carcinoembrionario; CA 15-3: antígeno carbohidrato 15-3; CA125: antígeno carbohidrato 125; TEVs: vesículas extracelulares tumorales; circHIPK3: ARN circular HIPK3; TTL (CK19 mRNA): transcrito de ARNm de citoqueratina 19; PTEN: homólogo de la fosfatasa y tensina.

El análisis del riesgo de sesgo mediante la herramienta QUADAS-2, como se detalla en la Tabla 2, permitió identificar la robustez de la evidencia actual sobre biomarcadores en cáncer de mama, revelando patrones críticos en la metodología de los resultados seleccionados. El sesgo de selección de los pacientes en la mayor parte de los estudios (71.4 %) presentó un bajo riesgo debido al uso de criterios de inclusión claros y muestras representativas de pacientes con diagnóstico confirmado. Sin embargo, se identificó un riesgo elevado en estudios de carácter retrospectivo, donde la selección de la muestra no fue consecutiva, lo que podría sobrestimar la precisión diagnóstica de los marcadores analizados al trabajar con poblaciones ya diagnosticadas.

Tabla 2.
Evaluación del riesgo de sesgo mediante QUADAS-2

No. de estudio	Autor	Selección de pacientes	Prueba índice	Estándar de referencia	Flujo y tiempos
1	Xu, Feng et al. 2024	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo Riesgo
2	Uygur & Gümüş, 2021	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto Riesgo
3	Bahadoran, Ensiyeh et al., 2025	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo Riesgo
4	Sousa, Nuno et al., 2022(Sousa et al., 2022)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo Riesgo
5	Ramadan, Amal et al., 2021	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo Riesgo
6	Luan et al., 2021	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
7	Ashraf et al., 2025	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo Riesgo

Nota: Bajo riesgo: Se asigna a estudios que utilizan diseños prospectivos y comparan directamente con grupos control definidos. Alto riesgo/Poco claro: Se asigna a estudios de naturaleza retrospectiva. Prueba índice y Estándar: En estudios que utilizan métodos estandarizados para medir los marcadores tumorales y confirmar el cáncer.

Se realizó una evaluación de la certeza de la evidencia para los cuerpos de datos obtenidos, siguiendo los dominios del enfoque GRADE adaptado para diagnóstico:

- **Riesgo de Sesgo:** La certeza se considera moderada para los marcadores clásicos (CEA, CA 15-3), dado que, aunque los dominios de 'Prueba Índice' y 'Estándar de Referencia' fueron robustos en todos los estudios, el dominio de 'Flujo y Tiempos' presentó riesgos en diseños retrospectivos.
- **Inconsistencia:** No se identificó inconsistencia técnica grave; la dispersión de valores entre el CEA (SD ±18.3%) y el CA 15-3 (SD ±13.2%) refleja la disparidad intrínseca en el rendimiento biológico de cada molécula y no un error en la recolección de datos.
- **Imprecisión:** Existe una imprecisión marcada en los biomarcadores emergentes (PTEN, circHIPK3, TTL) debido al bajo número de estudios disponibles (n=1 por marcador). Aunque sus valores de sensibilidad son superiores (96.4% para PTEN), la certeza global se califica como baja hasta que existan validaciones en cohortes más amplias.

- **Publicación de resultados:** Se observa una tendencia a reportar únicamente valores de alta precisión para marcadores moleculares, lo que sugiere un posible sesgo de publicación que debe ser mitigado con futuros estudios multicéntricos.
- **Tras aplicar el enfoque GRADE,** se determinó una certeza moderada para los marcadores convencionales (CEA y CA 15-3). Aunque el riesgo de sesgo fue bajo en la mayoría de los estudios (71.4%), la variabilidad observada en su sensibilidad (SD de $\pm 13.2\%$ a $\pm 18.3\%$) refleja una disparidad en su rendimiento biológico que limita su uso diagnóstico primario.

Tabla 3.

Resumen de la sensibilidad y Especificidad Media de los Marcadores estudiados.

Marcador	Estudios SE	Media SE (%)	SD, SE	Mín SE	Máx SE	Estudios SP	Media SP (%)	SD, SP	Mín SP	Máx SP
CA 15-3	4	57.4	13.2	49.1	80.3	4	66.8	13.2	49.1	86.4
PTEN	1	96.4	0	96.4	96.4	1	100	0	100	100
CEA	4	58.5	18.3	44.7	90.1	4	65.7	16.9	44	84
TTL	1	64.3	0	64.3	64.3	1	86.3	0	86.3	86.3
circHIPK3	1	74.4	0	74.4	74.4	1	80.3	0	80.3	80.3

Nota: SE: Sensibilidad; SP: Especificidad; SD: Desviación estándar; Min: Mínimo; Max: Máximo

El análisis comparativo de la sensibilidad y especificidad de distintos marcadores tumorales (Tabla 3) evaluados en estudios recientes revela diferencias notables en su desempeño diagnóstico. El marcador CA 15-3, presente en cuatro estudios, sus resultados en la media de sensibilidad, especificidad y desviación estándar reflejan una moderada capacidad para detectar correctamente a los pacientes con cáncer de mama, aunque su desempeño varía significativamente entre los estudios, evidenciando heterogeneidad en los diseños, cohortes o técnicas de medición empleadas.

De forma similar, el marcador CEA, evaluado también en cuatro estudios, indica un desempeño comparable al de CA 15-3, con moderada capacidad diagnóstica y alta variabilidad entre estudios, posiblemente atribuible a diferencias en las características clínicas de las poblaciones estudiadas, los criterios de inclusión, y las metodologías analíticas utilizadas. Por otro lado, los resultados obtenidos revelan que ciertos biomarcadores emergentes, como PTEN, TTL (CK19 mRNA) y circHIPK3, presentan un desempeño diagnóstico superior en comparación con los marcadores clásicos como CA 15-3 y CEA.

4. Discusión

Los resultados del estudio reflejan una dispersión de la evidencia científica, donde los estudios con revistas de menor cuartil suelen incluir muestras más pequeñas o diseños retrospectivos, aunque incorporan biomarcadores emergentes y aproximaciones innovadoras, como análisis multi-ómicos o RNA circular. Sin embargo, aunque la evidencia de revistas Q1 es sólida, existe una necesidad crítica de estudios de validación en poblaciones latinoamericanas donde esta neoplasia es cada vez más

común y se requiere que estos biomarcadores de alto impacto se aprueben localmente (Morales & Echeverría, 2019).

Los marcadores tumorales evaluados, se mantiene la predominancia de CEA y CA 15-3, consolidándose como los biomarcadores de referencia en la práctica clínica. Bonilla-Sepúlveda, OA 2021. destaca que CEA y CA 15-3 son los únicos marcadores aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para el cáncer de mama, siendo ampliamente utilizados en la detección de metástasis, el seguimiento de la enfermedad y la evaluación del pronóstico, aunque su utilidad diagnóstica y pronóstica sigue siendo objeto de debate, debido a las diferencias observadas en los valores de sensibilidad y especificidad entre estudios (Bonilla-Sepúlveda, OA, 2021). En consonancia, González-Pérez et. al. demostraron que CA 15-3 presenta una influencia significativa en el pronóstico y evolución de las pacientes, especialmente en relación con las características clínicas y los receptores hormonales (González-Pérez et al., 2024).

Los estudios publicados en revistas de mayor impacto incluyen también marcadores emergentes como CA 125, tradicionalmente vinculado al cáncer de ovario, ha sido propuesto como marcador complementario en subtipos agresivos de cáncer de mama, vesículas extracelulares tumorales (TEVs) que ofrece una vía prometedora para el desarrollo de biopsias líquidas, al transportar biomoléculas representativas del estado tumoral y TTL (CK19 mRNA), basado en la cuantificación de CK19 mRNA mediante la técnica OSNA, ha sido recomendado en guías europeas para el análisis molecular del ganglio centinela, dada su mayor precisión frente a métodos histológicos convencionales ya que ha mostrado utilidad en la identificación de células tumorales circulantes, siendo relevante en el seguimiento de metástasis. Asimismo, el circHIPK3, un ARN circular con funciones reguladoras en redes cerna, ha sido identificado como un modulador clave de microARNs implicados en la proliferación tumoral y resistencia a fármacos, con una sensibilidad del 74.4 % y especificidad del 80.3 % en estudios recientes (Bonilla- Sepúlveda, OA, 2021; Cámpelo et al., 2025; García-Peláez et al., 2015).

Los trabajos en revistas Q2-Q4 exploran la metilación del gen PTEN, asociada con resistencia terapéutica y mal pronóstico en tumores HER2 positivos mostró una sensibilidad del 96.4 % y una especificidad del 100%, lo que sugiere un alto potencial como biomarcador diagnóstico, circHIPK3 implicado en la regulación de microARNs relacionados con la proliferación y la resistencia a fármacos (Cámpelo et al., 2025; Elwy et al., 2023; García-Peláez et al., 2015) y análisis multi-ómicos que ha permitido una caracterización más precisa de los subtipos tumorales, facilitando la identificación de firmas moleculares complejas que podrían revolucionar la medicina personalizada en oncología mamaria (DePolo & Uscher, 2025). En particular, PTEN por su sensibilidad y especificidad, lo que sugiere un alto potencial como biomarcador diagnóstico en cáncer de mama.

El marcador CEA, evaluado también en cuatro estudios, indican que tiene un desempeño comparable al de CA 15-3, con moderada capacidad diagnóstica y alta variabilidad entre estudios. Estos valores reflejan una capacidad diagnóstica moderada, pero también evidencian una alta variabilidad entre estudios, posiblemente atribuible a diferencias en las características clínicas de las poblaciones estudiadas, los criterios de inclusión, y las metodologías analíticas utilizadas. El estudio de Utrillas-Martínez et al.

2003 reporta una sensibilidad del 61% y especificidad del 92% para CEA, subrayando su relevancia en el seguimiento de pacientes y su asociación con características tumorales específicas. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de interpretar los resultados de CEA en conjunto con otros marcadores y dentro del contexto clínico individual, para mejorar la precisión diagnóstica y pronóstica (Utrillas-Martínez et al., 2003).

La estandarización de la prueba indica (biomarcadores) y el estándar de referencia (biopsia histopatológica) en la totalidad de los artículos. Esto se debe a que los estudios emplearon técnicas de laboratorio estandarizadas y confirmaron los resultados frente al patrón de oro clínico, asegurando las variaciones observadas en la sensibilidad se deben a la naturaleza biológica del marcador y no a errores de medición técnica. El dominio de flujo y tiempos fue el que presentó mayor variabilidad. Estudios como el de la utilidad de los sueros marcadores CEA y CA 15-3, mostraron un riesgo alto o poco claro debido al intervalo de tiempo entre la toma de muestra de sangre y la confirmación histopatológica, afectando la correlación entre los niveles del marcador y el estadio real de la enfermedad (Uygur & Gümüş, 2021).

Los hallazgos revelan que ciertos biomarcadores emergentes, como PTEN, TTL (CK19 mRNA) y circHIPK3, presentan un desempeño diagnóstico superior en comparación con los marcadores clásicos como CA 15-3 y CEA. Esto refuerza la hipótesis de que los biomarcadores moleculares emergentes, especialmente aquellos evaluados mediante técnicas avanzadas como la transcriptómica y la epigenética, podrían ofrecer mayor precisión diagnóstica y contribuir significativamente a la estratificación personalizada, como lo evidencian estudios que aplican modelos de aprendizaje profundo en mamografías y análisis de biomarcadores. Estos avances sugieren que la integración de tecnologías computacionales con datos biomoleculares podría representar un cambio paradigmático en el abordaje clínico del cáncer de mama, especialmente en contextos de diagnóstico precoz y medicina personalizada (Montero-Cadena & Silva-Acosta, 2025; Uygur & Gümüş, 2021). Y aunque, el desempeño de marcadores como PTEN es impresionante (96.4% de sensibilidad), se basa en un solo estudio (n=1), motivo por el cual se recomienda que estos resultados tengan una validación en cohortes multicéntricas más amplias antes de recomendar su uso clínico.

Por otro lado, para los biomarcadores emergentes como PTEN, circHIPK3 y TTL, la certeza de la evidencia se califica actualmente como baja. A pesar de reportar precisiones diagnósticas superiores como el PTEN con 96.4% de sensibilidad, estos hallazgos derivan de estudios individuales (n=1). Esta imprecisión estadística subraya la necesidad de validación en cohortes multicéntricas antes de su integración definitiva en la práctica clínica.

De forma particular, se ha evidenciado que la combinación de marcadores como CA 15-3, CEA y CA 125 puede mejorar significativamente la sensibilidad y especificidad diagnóstica, superando el rendimiento de los marcadores individuales, cuyas sensibilidades medianas para la detección de metástasis se sitúan entre el 50 % y el 59 %. Esta estrategia de combinación permite compensar las limitaciones inherentes de cada marcador, optimizando la capacidad de detección en pacientes con enfermedad avanzada. Además, el uso de algoritmos de inteligencia artificial y machine learning ha demostrado ser una herramienta prometedora para aumentar la precisión diagnóstica, reducir la variabilidad Inter observador. De hecho, la literatura evidencia que la

integración de algoritmos como XGBoost O KNN no solo sirven para el diagnóstico, sino para limpiar el ruido estadístico mediante IA (Inteligencia Artificial), lo cual puede ayudar a normalizar los rangos tan amplios de sensibilidad que se determinan en el estudio (del 44 % al 90 %) permitiendo que marcadores clásicos recuperen utilidad diagnóstica al ser interpretados en modelos multivariantes (Luan et al., 2021).

En síntesis, el análisis indica que los marcadores clásicos continúan siendo ampliamente utilizados, pero los estudios de mayor impacto y visibilidad internacional tienden a incorporar biomarcadores moleculares emergentes y enfoques multicéntricos, reforzando la evidencia científica sobre su utilidad clínica. Los hallazgos destacan la importancia de considerar no solo los resultados y diseño de los estudios, sino también la indexación y cuartil de la revista al evaluar la solidez y aplicabilidad de la información en la práctica clínica y la investigación en cáncer de mama.

5. Conclusiones

Los hallazgos revisados establecen una distinción clara y una trayectoria evolutiva en la utilidad de los biomarcadores para el manejo del cáncer de mama. Los marcadores tumorales clásicos, como CA 15-3 y CEA, conservan su valor como herramientas de referencia en el seguimiento y monitoreo de la enfermedad, aunque, su sensibilidad y especificidad sean moderadas, sumadas a la alta heterogeneidad entre los estudios que limitan sustancialmente su utilidad como pruebas diagnósticas únicas o primarias. En contraste, los biomarcadores moleculares emergentes como PTEN, TTL (CK19 mRNA) y circHIPK3, evaluados mediante técnicas moleculares avanzadas, han demostrado un potencial superior en precisión diagnóstica, particularmente en la detección temprana. Estos biomarcadores recientes se perfilan como elementos que podrían complementar o mejorar la detección temprana y la estratificación del riesgo. Sin embargo, para que estos prometedores marcadores moleculares se integren plenamente en la práctica clínica, es imprescindible que los resultados obtenidos en estudios individuales sean validados en cohortes más amplias y en estudios multicéntricos.

De cara al futuro, la combinación de múltiples marcadores con el uso de algoritmos de inteligencia artificial y machine learning, representan una estrategia clave para optimizar la detección de metástasis y la predicción de la respuesta terapéutica, impulsando así una medicina personalizada y más eficaz en el abordaje del cáncer de mama.

Referencias Bibliográficas

- Aguayo-Albasini, J. L., Flores-Pastor, B., & Soria-Aledo, V. (2014). Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*, 92(2), 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>
- Ashraf, D., Khan, A., Sharma, D. D., Vivek, D., Jain, K., & Jain, V. K. (2025). Clinical utility of CA 15-3 as a tumor marker in breast cancer: Association with prognostic indicators. *International Journal of Life Sciences*, 14(6). <https://doi.org/10.69605/ijlbpr.14.6.2025.93>

- Bahadoran, E., Mohammadi, D., Jalilvand, M., & Moghbelinejad, S. (2025). Evaluation of CircHIPK3 biomarker potential in breast cancer. *Practical Laboratory Medicine*, 45, e00470. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2025.e00470>
- Bonilla-Sepúlveda, Ó. A. (2020). Marcadores tumorales en cáncer de mama: Revisión sistemática. *Ginecología y Obstetricia de México*, 88(12), 860–869. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Campelo, M. M., Reis-das-Mercês, L., Vidal, A. F., da Silva, F. R. P., de Oliveira, A. C. A., Monteiro, J. R. de S., Cabral, C. G., Noronha, R. C. R., & Pereira, A. L. (2025). The dual role of circHIPK3 in cancer and its implications for multiple drug resistance: A systematic review and computational approach. *Frontiers in Oncology*, 15, 1547889. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1547889>
- Carioli, G., Bertuccio, P., Malvezzi, M., Boffetta, P., Levi, F., Negri, E., & La Vecchia, C. (2022). Cancer mortality predictions for 2021 in Latin America. *European Journal of Cancer Prevention*, 31(3), 217–227. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000702>
- DePolo, J., & Uscher, J. (2026, 11 de junio). *Análisis genómicos para cáncer de mama (seno)*. Breastcancer.org. <https://www.breastcancer.org/es/deteccion-analisis/pruebas-genomicas>
- Elwy, F., Shehab El Din, Z., Assem, M. M., Hassan, N. H. A., & Helwa, R. (2023). PTEN mutations prevalence in HER2-positive breast cancer patients. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 36(1), 100410. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2022.02.004>
- García-Peláez, B., Verdú, M., Román, R., Rodón, N., Pubill, C., Díaz, O., & Puig, X. (2015). Expresión inmunohistoquímica de CK19 en variantes comunes del carcinoma de mama y en subtipos histológicos infrecuentes. *Revista Española de Patología*, 48(2), 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2015.01.001>
- González-Pérez, M., Espinosa-Roque, I., Sánchez-Azcuy, Y., Lugo-Falcón, N., Díaz-Cabrera, J., & Cuenca-Hernández, Y. (2024). Relación del marcador CA 15-3, positividad de receptores hormonales y diagnóstico histológico en cáncer de mama. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 28. <https://revcmpinar.sld.cu>
- International Agency for Research on Cancer. (2018). *Breast cancer fact sheet*. Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>

- Luan, Y., Wei, J., Wang, K., Cai, D., Luo, X., Fan, W., Wang, H., & Duan, C. (2021). Comparison of the diagnostic performances of circulating tumor cells and the serum tumor markers CEA, CA125, and CA15-3 for breast cancer: A retrospective case-control study. *Journal of Bio-X Research*, 4(2), 60–66. <https://doi.org/10.1097/JBR.0000000000000093>
- Montero-Cadena, K. D., & Silva-Acosta, J. D. C. (2025). Uso de la inteligencia artificial en el diagnóstico de cáncer de mama. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 9(3), 3677–3689. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i3.17982
- Morales, D. A., & Echeverría, I. C. (2019). Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 44(2), 24–33. <https://doi.org/10.29166/rfcmq.v44i2.2688>
- Orellana Lozano, J. R., & Barcia Menéndez, C. R. (2023). Análisis de los diferentes marcadores tumorales y su importancia en el cáncer de mama. *Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS*, 5(3), 55–67. <https://doi.org/10.59169/pentaciencias.v5i3.519>
- Organización Panamericana de la Salud. (2025, 3 de febrero). *La OPS llama a los países de América Latina y el Caribe a mejorar el acceso a medicamentos e insumos esenciales contra el cáncer*. <https://www.paho.org/es/noticias/3-2-2025-ops-hace-llamado-paises-america-latina-caribe-para-mejorar-acceso-al-tratamiento>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan: A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), Article 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*, 18(3), e1003583. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
- Piñeros, M., Laversanne, M., Barrios, E., Cancela, M. de C., de Vries, E., Pardo, C., & Bray, F. (2022). An updated profile of the cancer burden, patterns and trends in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Regional Health – Americas*, 13, 100294. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100294>
- Posso, M., & Sala, M. (2024). PROSPERO: Razones de su existencia y por qué debe registrarse una revisión sistemática y/o metaanálisis. *Cirugía Española*, 102(7), 386–388. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2024.04.001>
- Puschel, K., & Paz, S. (2023). Breast cancer screening in Latin America: The challenge to move from opportunistic to organized-systematic screening. *Medical Research Archives*, 11(11). <https://doi.org/10.18103/mra.v11i11.4752>

- Ramadan, A., Hashim, M., Abouzeid, A., & Swellam, M. (2021). Clinical impact of PTEN methylation status as a prognostic marker for breast cancer. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 19(1), Article 66. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00169-4>
- Sousa, N., Peleteiro, B., & Fough, J. L. (2022). Total tumor load to assist in the decision for additional axillary surgery in positive sentinel node breast cancer patients. *Surgical Oncology*, 45, 101882. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101882>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Utrillas-Martínez, A. C., del Val-Gil, J. M., López-Bañeres, M. F., Rebollo-López, J., Minguillón-Serrano, A., González-Penabad, M., Bermejo-Zapatero, A., Sanz-Gómez, M., & Ángel Muniesa-Soriano, J. (2003). ¿Resultan útiles los marcadores tumorales CEA y CA 15-3 en el seguimiento del cáncer de mama? Revisión de 196 casos. *Cirugía Española*, 74(3), 139–143. [https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(03\)72208-8](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(03)72208-8)
- Uygur, M. M., & Gümüş, M. (2021). The utility of serum tumor markers CEA and CA 15-3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. *Cancer Treatment and Research Communications*, 28, 100402. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100402>
- Xu, F., Wang, K., Zhu, C., Fan, L., Zhu, Y., Wang, J. F., Li, X., Liu, Y., Zhao, Y., Zhu, C., Zhang, W., Yang, F., Xu, J., Li, Z., & Guan, X. (2024). Tumor-derived extracellular vesicles as a biomarker for breast cancer diagnosis and metastasis monitoring. *iScience*, 27(4), 109506. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109506>

CONFLICTO DE INTERESES

“Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses”.