



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO
DEL CÁNCER DE MAMA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

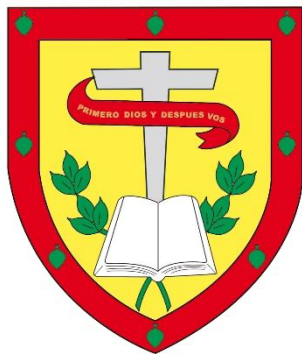
AUTOR: ANDRES SANTIAGO DIAZ RODRIGUEZ

DIRECTORA: DRA. NANCY ESPERANZA VANEGAS COBEÑA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO
DEL CÁNCER DE MAMA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: ANDRÉS SANTIAGO DIAZ RODRIGUEZ

DIRECTORA: DRA. NANCY ESPERANZA VANEGAS COBEÑA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Andrés Santiago Díaz Rodríguez portador de la cédula de ciudadanía N° 1105907826.

Declaro ser el autor de la obra: “**Biomarcadores en el diagnóstico temprano del cáncer de mama**” sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas.

Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 09 de junio del 2025



F:

Andrés Santiago Díaz Rodríguez

C.I. 1105907826

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Biomarcadores en el diagnóstico temprano del cáncer de mama**" realizado por **Andrés Santiago Díaz Rodríguez** con documento de identidad N° **1105907826**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 09 de junio del 2025

F:



Dra. Nancy Esperanza Vanegas Cobeña

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a Dios, cuya guía y fortaleza han sido mi sustento durante todo este viaje académico.

A mis padres, cuyo amor incondicional y constante apoyo han sido el motor que impulsó cada paso que di hacia esta meta.

A mis hermanos y amigos, por ser mi red de apoyo, cómplices en cada desafío, su apoyo incondicional ha sido mi mayor fortaleza.

AGRADECIMIENTO

Con inmensa gratitud y satisfacción, quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que han contribuido de una manera u otra a mi formación académica y a la realización de esta tesis. A mi familia, por su apoyo incondicional; a mis docentes, por sus consejos y enseñanzas; y a mi querida universidad por abrirme sus puertas y brindarme tantas oportunidades, gracias a ustedes hoy estoy más cerca de alcanzar mi sueño de ser médico.

A todos, mi más sincero y profundo agradecimiento

-Andrés

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama (CM) es conocido como una enfermedad de alta prevalencia que requiere métodos confiables de detección temprana para poder lograr una mejora en la calidad de vida de los pacientes, así como en las tasas de supervivencia, en el presente trabajo se investiga la eficacia de los biomarcadores en el diagnóstico temprano de CM, su utilidad detectando la enfermedad en estadios tempranos y su impacto en la vida y sobrevida de los enfermos.

Revisión bibliográfica: En los últimos 10 años, el diagnóstico temprano del CM ha sido crucial para mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, por lo tanto, los biomarcadores como el CEA o CA 15-3 se destacan como herramientas prometedoras en el diagnóstico temprano debido a su sensibilidad para detectar la enfermedad en etapas iniciales y mejorar la precisión diagnóstica, la prueba de marcadores tumorales para CM no está determinada por una edad específica sino más bien por la combinación de factores de riesgo, síntomas o por prevención, la combinación de biomarcadores y el desarrollo de métodos que emplean sensores de tecnología avanzada muestran resultados alentadores como es el caso del biosensor SiNW-FET, ofreciendo perspectivas emocionantes dentro de la detección precisa y temprana del CM, lo que podría tener implicaciones positivas en la práctica clínica y el tratamiento de esta enfermedad.

Conclusión: Los biomarcadores han emergido como herramientas prometedoras dentro del diagnóstico temprano del CM, su capacidad para la identificación de esta enfermedad en estadios tempranos y su impacto positivo en supervivencia y calidad de vida, son aspectos destacados en la literatura revisada, sin embargo, se requiere de más investigación para validar su eficacia en diferentes contextos clínicos. En última

instancia, la integración de biomarcadores en la práctica clínica podría significar un avance significativo al momento de hacer un diagnóstico temprano y en el tratamiento del CM.

Palabras Clave: Biomarcadores, cáncer de mama, diagnóstico precoz.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (BC) is known as a highly prevalent disease that requires reliable early detection methods to improve patients' quality of life and survival rates. The present study investigates the efficacy of biomarkers in the early diagnosis of BC, their usefulness in detecting the disease in its early stages, and their impact on patients' life and survival.

Literature Review: Over the last ten years, early diagnosis of BC has been crucial to improving patient survival and quality of life. Therefore, biomarkers such as Cancer Antigen 15-3 (CA) or Carcinoembryonic Antigen (CEA) 15-3 stand out as promising tools in early diagnosis due to their sensitivity to detect early-stage disease and improve diagnostic accuracy. Tumor marker testing for BC is not determined by a specific age but rather by the combination of risk factors, symptoms, or prevention. The combination of biomarkers and the development of methods that employ advanced sensor technology show encouraging results, as is the case with the Silicon Nanowire Field-Effect Transistor biosensor (SiNW-FET), offering exciting prospects for accurate and early BC detection, which could have positive implications for the clinical practice and treatment of this disease.

Conclusion: Biomarkers have emerged as promising tools in the early diagnosis of BC. The literature review highlights their ability to identify this disease in early stages and their positive impact on survival and quality of life. However, more research is required to validate their efficacy in different clinical settings. Ultimately, integrating biomarkers into clinical practice could mean a significant advance in the early diagnosis and treatment of BC.

Keywords: Biomarkers, breast cancer, early diagnosis.

ÍNDICE

CONTENIDO

RESUMEN	7
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	11
METODOLOGÍA	12
DESARROLLO DEL TRABAJO	14
Definición	14
Fisiopatología	15
Clínica.....	16
Factores de riesgo	16
Diagnóstico.....	17
BIOMARCADORES EN EL CÁNCER DE MAMA	20
Utilidad	21
Antígeno carbohidrato (CA 15.3).....	22
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	23
Antígeno carbohidrato (CA 27-29).....	24
Factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)	25
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO CON BIOMARCADORES EN ESTUDIO	27
Combinación de TAP, CEA y CA 15-3	27
Biosensor SiNW-FET.....	28
Sensor MOF Fe-GA.....	29
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	32

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las problemáticas más grandes de salud hoy en día y una de las patologías que más muertes ocasionan a nivel mundial, su diagnóstico oportuno es vital para la supervivencia de las poblaciones afectadas ya que minimiza sus efectos adversos y optimiza la pronta recuperación de los individuos (1).

El CM es una neoplasia multifactorial causada por la multiplicación progresiva de células malignas dentro de la mama (2). Es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres y su incidencia aumenta después de los 50 años. Para el 2020 debutó como la enfermedad oncológica más diagnosticada a nivel mundial (3). Globalmente en 2020 se reportaron 2.3 millones de casos emergentes de CM variando la incidencia según el país y continente (4). Los países desarrollados tienen una incidencia mucho mayor que el resto del mundo con cerca de 47,8 casos por cada 100.000 habitantes (5). En cambio, en América Latina durante el 2020 se registraron 210,000 nuevos diagnósticos de CM y casi 69,000 muertes (6).

El método de diagnóstico estándar para el CM es la mamografía y aunque resulta ser un excelente modelo de screening no es lo suficientemente sensible puesto que ya identifica al cáncer dentro de sus dos primeras etapas es decir cuando ya se forman las primeras lesiones, en el presente trabajo exploraremos a profundidad cuál podría ser la ventaja del uso de los biomarcadores en el diagnóstico temprano del CM así como para su, pronóstico y seguimiento (7), para lo cual planteamos el siguiente objetivo que es: Analizar el papel de los biomarcadores en el diagnóstico temprano de CM y la correspondiente pregunta de investigación ¿Cuál es la eficacia de los biomarcadores en el diagnóstico temprano del CM, en comparación con métodos convencionales, en términos de precisión diagnóstica y capacidad para identificar la enfermedad en etapas más tempranas?

METODOLOGÍA

El siguiente trabajo de titulación se realizó durante el periodo de tiempo del 18 de septiembre del 2023 al 27 de mayo 2024 mediante la búsqueda de artículos y documentos de carácter científico en PubMed, utilizando las palabras clave investigadas en el sitio web de descriptores en ciencias de la salud: DeCS/ MeSH: Breast Neoplasms, Biomarkers, Tumor; así mismo, se aplicó el operador booleano “AND” para lograr la formación de nuestro algoritmo de búsqueda ("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Biomarkers, Tumor"[Mesh]).

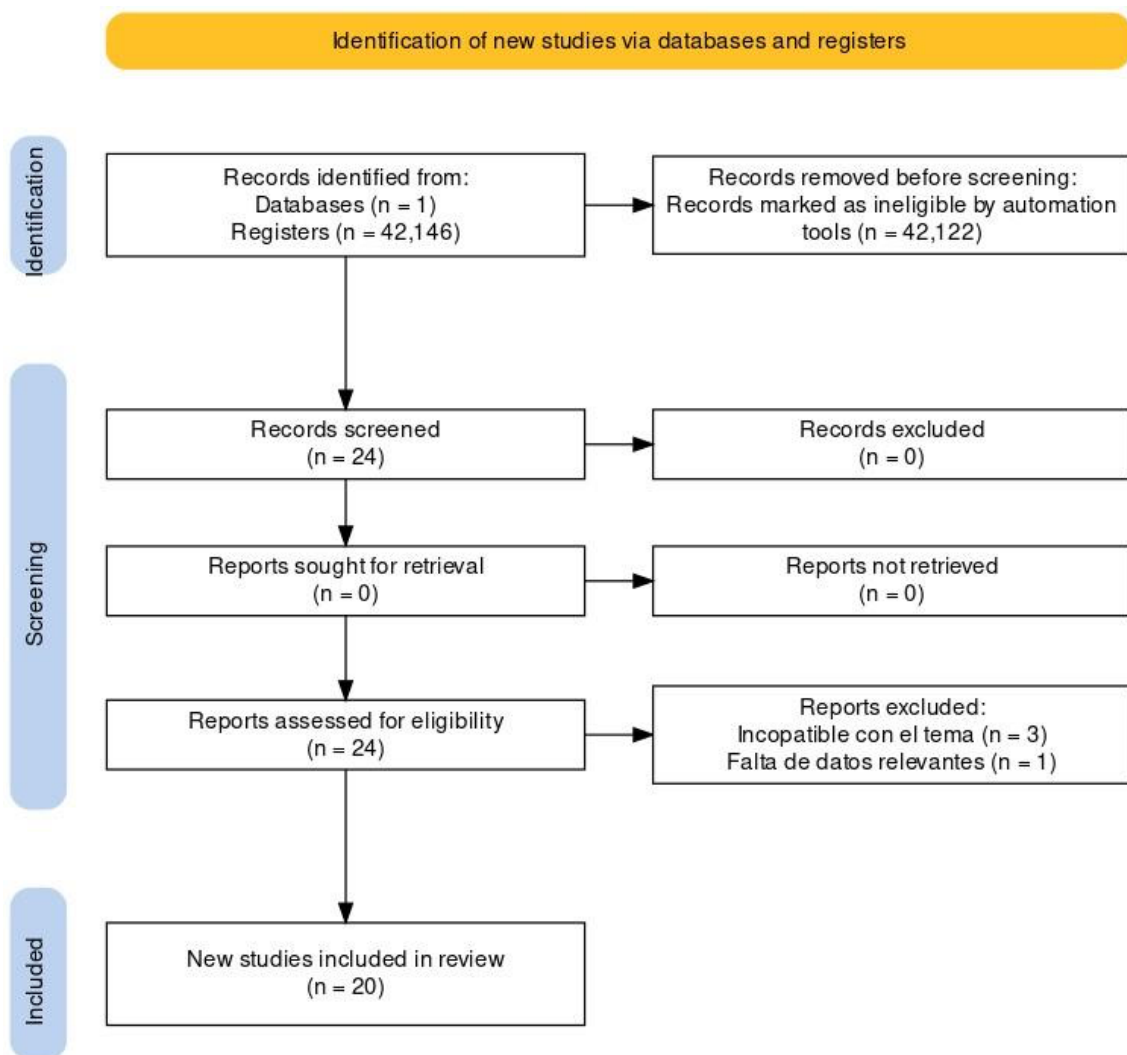
Se obtuvieron un total de 42,146 artículos donde se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos de texto completo gratis.
- Artículos de meta-análisis.
- Artículos de revisión sistemática.
- Artículos publicados durante los últimos 5 años.
- Artículos publicados en idioma español e inglés.
- Artículos donde el rango de edad es de 19 años en adelante.

De esta manera, se encontraron un total de 24 artículos, como se muestra en la figura 1 los cuales fueron sometidos a un análisis general con lo que se excluyeron 3 artículos por no ser pertinentes al tema y 1 artículo debido a la falta de datos relevantes. Posteriormente,

se examinaron detalladamente los 20 artículos restantes, los cuales fueron considerados como contribuciones de calidad dentro de la revisión bibliográfica.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios



Autor: Díaz A.

Fuente: PRISMA Flow Diagram. 2024

DESARROLLO DEL TRABAJO

Definición

El CM es un crecimiento anormal y sin control en las células del tejido mamario, su etiología es multifactorial pues responde a varias causas ya sean genéticas, ambientales, hormonales o nutricionales (8). Estos factores pueden ser de dos tipos tanto fijos es decir aquellos que no se pueden cambiar como: el sexo, la edad, genética, antecedentes familiares, así como factores modificales, mismos que son de gran importancia en la evolución de la neoplasia aquí tenemos: el alcoholismo, tabaquismo, inactividad física, IMC elevado, el uso inconsciente de anticonceptivos etc., estos factores en su mayoría son prevenibles y se pueden modificar (9).

Aunque esta neoplasia es poco frecuente y estudiada en personas menores a los 40 años se ha demostrado que en quienes surge el CM a corta edad suele presentarse de una manera más agresiva a diferencia de quienes lo presentan después de los 40 (10). De igual forma la frecuencia de los embarazos, la predisposición genética y el uso de hormonas contribuyen a incrementar el riesgo de CM en mujeres (11).

A lo largo de la vida existen abundantes cambios en la glándula mamaria tanto de expansión como de crecimiento, su estructura se modifica con los años y al final de la adolescencia se forma lo que se conoce como el árbol ductal, el cual se va ramificando y alargando con el tiempo en la mama (12). Los tumores de mama generalmente comienzan a partir de una hiperproliferación ductal es decir células multiplicándose sin control en los lobulillos y conductos (13). Estas células pueden evolucionar hacia neoplasias benignas o malignas, la carcinogénesis se produce debido a una compleja interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales, influencias hormonales y factores

relacionados con el paciente entre los más importante tenemos a las influencias estromales, es decir el comportamiento del entorno que rodea las células epiteliales de la glándula mamaria y si este favorece o no el crecimiento del cáncer o los macrófagos que juegan un papel fundamental en la progresión y crecimiento tumoral (14).

Fisiopatología

La fisiopatología del CM típicamente tiene inicio en los conductillos galactóforos y células epiteliales de la mama, conforme la enfermedad avanza, estas células malignas rompen la membrana basal y comienzan a invadir los ductos, los lóbulos cercanos y el tejido adiposo de la mama. La progresión de esta enfermedad puede causar la infiltración y ulceración de la piel y el pezón, y la afectación de los linfáticos subdérmicos puede resultar en la apariencia característica de piel de naranja, cuando el CM se encuentra en etapas avanzadas puede invadir la fascia del músculo pectoral y la pared torácica (15).

Diversas vías están involucradas en la patogenia del CM como la receptora de hormonas esteroideas o vía HER2, estas vías protegen a las células y en condiciones normales mantienen la homeostasis celular mediante un correcto funcionamiento del proceso de apoptosis celular; sin embargo, mutaciones en los genes que las codifican pueden desactivar este mecanismo protector, llevar a una multiplicación no controlada de células y no regulación de los productos de desecho, desembocando en la formación del cáncer, estas vías pueden verse alteradas por factores como la obesidad y la exposición a hormonas (15).

El crecimiento del CM es constante, con un promedio de aproximadamente cinco años antes de que el tumor alcance un tamaño palpable, el cuadrante supero-externo de la mama es la localización más común de los tumores donde se presentan en el 48% de los

casos, le sigue la región retroareolar con un 17%, el cuadrante supero-interno con un 15% y los cuadrantes inferiores con un 17%, la incidencia del CM es ligeramente superior en la mama izquierda que en la derecha. Además, alrededor del 3% de los casos muestran una afectación masiva, lo que significa la presencia de múltiples focos de cáncer dentro de la misma mama (16).

Clínica

La clínica del CM puede diferir según diversos factores, depende primero del avance o etapa en la que se encuentre la enfermedad y las características particulares de cada paciente, pero generalmente se basa en diversos signos y síntomas que son cruciales para una detección temprana y tratamiento adecuado, la autodetección o presencia de una masa nueva en el seno, generalmente indolora, dura y con bordes irregulares es uno de los signos más comunes, también pueden presentarse cambios en la piel del seno, como la conocida piel de naranja, que se caracteriza por una epidermis gruesa y con hoyuelos debido al edema y eritema presentes (17). Las alteraciones en el pezón son frecuentes, algunas de estas incluyen la retracción del pezón y secreciones anormales que pueden ser serosas, sanguinolentas o purulentas, otros síntomas importantes incluyen cambios en el tamaño o forma del seno, como un aumento o disminución inexplicado del mismo y la inflamación de los ganglios linfáticos axilares, que puede ser el primer indicio de diseminación del cáncer. En casos más avanzados puede haber dolor en la espalda, hombros o cuello debido a la extensión del tumor hacia la pared torácica, y ulceración de la piel del seno, formando heridas abiertas que no cicatrizan (18).

Factores de riesgo

Se pueden dividir en tres categorías principales, ambientales, gineco obstétricas o fisiopatológicas. Los antecedentes familiares de CM, la hiperplasia epitelial atípica y

algunas mutaciones en genes como el BRCA1 y BRCA2 forman parte de los fisiopatológicos. Otros factores de riesgo incluyen la etnia, el CM se da más en mujeres caucásicas e hispanas, la edad avanzada también es importante, después de los 45-50 años se observa mayor frecuencia de CM. Algunas enfermedades también se relacionan con el CM, como el síndrome metabólico y la diabetes tipo II, además, un IMC aumentado en pacientes posmenopáusicas puede aumentar el riesgo (19).

La menarquia de inicio temprano, la menopausia de inicio tardío y la no paridad también forman parte de los factores gineco obstétricos; en lo que respecta a los factores ambientales, se incluye el consumo de alcohol, una vida sedentaria y dietas inadecuadas como alta en carnes rojas, grasas saturadas y bajo consumo de ácidos grasos insaturados. Asimismo, la exposición a radiación, sobre todo en la zona del tórax y los antecedentes de biopsias mamarias que muestren displasias, también representan un riesgo para desarrollar CM (19).

Diagnóstico

El diagnóstico de CM, es un proceso multidisciplinario que implica de varios estudios para confirmarse, la detección temprana del CM es crucial puesto que un diagnóstico preciso y oportuno puede ayudar con el éxito del tratamiento, existen muchos métodos y técnicas para el diagnóstico de CM, a continuación, se describen las principales (20).

- **Autoexploración o tacto:** Es la primera medida que se debería aplicar, consiste en la propia palpación, observación y chequeo del seno para detectar alteraciones anatómicas, aunque esto no sustituye a los exámenes clínicos, pero permite a las pacientes familiarizarse con la apariencia y sensación normal o alterada de sus mamas (20).

- **Exploración clínica:** Inspección física realizada por el profesional de la salud donde se busca mediante la técnica correcta cambios en la mama, cadenas ganglionares, forma, volumen, simetría, bultos, hundimientos, coloración de la piel, red venosa, así como secreción o cualquier ulceración presente, tiene una especificidad de 90% y una sensibilidad del 40% es un útil complemento para la mamografía (21).
- **Mamografía:** Se lo considera el método principal de screening para el CM y una de las pruebas más eficaces que existen, se realiza en un dispositivo llamado mamógrafo que emplea rayos X de baja potencia, donde se coloca las mamas entre dos placas que toman una radiografía, existen dos tipos principales de mamografías: la de cribado y la de diagnóstico, la de cribado se utiliza para detectar CM en mujeres asintomáticas y se recomienda regularmente para mujeres a partir de los 40-50 años, por otro lado, la mamografía diagnóstica se realiza cuando se encontraron signos o síntomas de CM (como los que se mencionaron anteriormente en la clínica) o si se encuentra una anomalía en una mamografía de cribado, esta suele ser más detallada y puede incluir vistas adicionales (22).
- **Tomografía axial computarizada (TAC):** Se emplea principalmente para lograr establecer la extensión del CM y para poder diagnosticar la posible presencia de metástasis, este método facilita una evaluación integral del estado del paciente, se solicita en casos específicos donde se necesita una evaluación detallada y tridimensional del tejido mamario y las estructuras circundantes, también es de utilidad para evaluar si existe afectación a nivel de los ganglios linfáticos axilares y mediastínicos, así como para detectar metástasis en órganos distantes, como los pulmones y el hígado. El nivel del cuerpo donde se realiza la TAC depende de la evaluación clínica, pero generalmente se centra en el tórax para evaluar la mama

y las estructuras adyacentes, en algunos casos, la TAC puede realizarse también en abdomen y pelvis si se sospecha la presencia de metástasis en estas zonas (20).

- **Ecografía de mama:** Se realiza utilizando ultrasonidos para crear imágenes del tejido mamario, es particularmente útil en mujeres con mamas densas y es muy común que se use a la par con el examen clínico y la mamografía, es útil en mujeres menores de 30 años, ya que en este grupo las mamas suelen ser más densas, lo que puede hacer que la mamografía sea menos efectiva, suele ser la modalidad de elección para evaluar masas palpables en mujeres jóvenes, es preferida en mujeres embarazadas o lactantes, porque no utiliza radiación ionizante y es segura para el feto, además, esta es frecuentemente utilizada para guiar las biopsias mamarias (20).
- **Resonancia Magnética (RM):** Su utilidad varía de acuerdo al escenario clínico, se utiliza en pacientes con alto riesgo de CM debido a antecedentes familiares o que presenten mutaciones genéticas como (BRCA1/BRCA2), es útil en mujeres con mamas extremadamente densas donde otras modalidades de imagen son menos efectivas y ayuda en la planificación preoperatoria de los casos de CM multifocal, la RM proporciona de imágenes de alta resolución y tiene sensibilidad elevada para detectar cánceres que pueden no ser visibles en mamografías o ecografía, está indicada cuando existe compromiso de ganglios linfáticos axilares o una neoplasia maligna primaria oculta y sirve también para la evaluación de respuesta al tratamiento de quimioterapia (23).
- **Histopatológico:** La biopsia es el método más certero para obtener una muestra de tejido sospechoso y confirmar la presencia de CM, mediante el estudio histopatológico. (15)

- **Marcadores tumorales:** Son sustancias que pueden medirse en el cuerpo y son útiles como indicadores para diagnósticos, pronósticos y respuestas terapéuticas de diferentes tipos de cáncer incluido el CM. En el CM, los marcadores tumorales más utilizados son el antígeno carcinoembrionario (CEA), el CA 15-3, HER 2 y CA 27-29. La evaluación y medición de estos se realiza en suero sanguíneo a excepción del HER2 que se mide mediante técnica inmunohistoquímica (IHC) (24). Hay que recordar que los marcadores tumorales también pueden estar presentes a niveles bajos en individuos sanos o elevados en condiciones benignas, por ejemplo: El CEA puede estar elevado en las pacientes fumadoras o el CA 15-3 puede tener una elevación temporal en el embarazo, así como en algunas enfermedades inflamatorias, de igual manera es importante considerar que no todos los tipos de CM muestran elevaciones de marcadores tumorales, como el CM triple negativo o el CM Ductal In Situ. Por lo tanto, es fundamental emplear un enfoque de diagnóstico integral y que la interpretación de resultados de biomarcadores se complemente con otros métodos de diagnóstico como la mamografía e histopatología para tener una visión más precisa y efectiva del estado de salud de la paciente (25).

BIOMARCADORES EN EL CÁNCER DE MAMA

Los marcadores tumorales son moléculas producidas por las células en respuesta a una patología neoplásica, que incluyen una variedad de enzimas, proteínas y metabolitos, estos marcadores también pueden expresarse en situaciones fisiológicas normales, como el embarazo o el ciclo menstrual, se encuentran en casi todos los líquidos corporales y son herramientas muy útiles en la práctica clínica ya que ayudan en el diagnóstico, la

clasificación de subtipos de cáncer, el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la evaluación de la respuesta a un tratamiento específico (26).

En el caso del CM, aunque el sistema de estadificación TNM no se basa en marcadores tumorales, estos son esenciales para determinar y clasificar el subtipo de CM, como los tumores luminales, HER2-positivos o negativos y triple negativo o ductal. Por ejemplo, los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y el receptor HER2 son cruciales para determinar el subtipo de cáncer y guiar el tratamiento. Los marcadores tumorales también son fundamentales para el seguimiento del tratamiento, por ejemplo: El CA 15-3 y CA 27-29 pueden utilizarse para monitorear la respuesta al tratamiento en CM metastásico ya que un descenso en sus niveles puede indicar una respuesta positiva al tratamiento, mientras que un aumento puede sugerir progresión de la enfermedad o recaída. Así, los marcadores tumorales actúan no sólo como indicadores, sino también como pronosticadores del cáncer y en el seguimiento del tratamiento, proporcionando información valiosa sobre la eficacia de las terapias administradas y ayudando a adaptar las estrategias de tratamiento según la evolución de la enfermedad (26).

Utilidad

Los marcadores tumorales idealmente deberían ser útiles para detectar el CM de manera temprana así como establecer el pronóstico pretratamiento y el seguimiento postratamiento de los pacientes e incluso como predictor de la recurrencia de la enfermedad, ya que algunos de ellos presentan una gran especificidad para tumores mamarios, pero en la práctica diaria los marcadores tumorales son poco utilizados para el diagnóstico porque resultan deficientes ya que su valor predictivo es escaso esto debido a que pueden aumentar en una gran variedad de tumores e incluso procesos fisiológicos benignos lo que actualmente los hace muy sensibles pero poco específicos en cuanto al diagnóstico temprano de la enfermedad (27).

El uso actual de los marcadores tumorales en la clínica diaria es el monitoreo de los pacientes oncológicos para identificar la recidiva y evaluar la eficacia del tratamiento también son útiles a la hora de determinar el subtipo de CM, sin embargo, gracias a los avances recientes de la biología molecular, se esperaría que los marcadores tumorales puedan ser una herramienta útil a la hora del diagnóstico precoz de muchas patologías cancerosas a futuro, por lo que presentaremos, los más recientes avances en lo que a marcadores tumorales y diagnóstico de CM se refiere (27).

Hasta ahora, la FDA ha aprobado solo cuatro biomarcadores para su uso en el manejo del CM. Estos biomarcadores son: CEA, CA 15-3, CA 27-29 y HER2, los cuales se utilizan para la evaluación, apoyo diagnóstico y monitoreo del CM. Es importante destacar que los biomarcadores por sí solos no son suficientes para diagnosticar un CM pueden ser útiles como apoyo diagnóstico, sí, pero no deben confundirse con el método de diagnóstico definitivo (biopsia), los biomarcadores también se utilizan para la vigilancia y control de la recurrencia del cáncer (28).

Antígeno carbohidrato (CA 15.3)

CA 15-3 es una glicoproteína conocida por ser una derivación soluble de la proteína celular del gen MUC1, la cual es una mucina transmembrana que se expresa en varios tipos de células epiteliales ductales de la mama. Es considerado un marcador tumoral específico de CM y cerca del 90% de mujeres con CM presentan un CA 15-3 elevado. Sin embargo, pueden observarse niveles elevados de CA 15.3 en enfermedades hepáticas, enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis o quistes ováricos, así como en otras afecciones malignas como el cáncer de ovario, pulmón, páncreas e hígado, es importante tener en consideración esta información para evitar falsos positivos (29).

Este antígeno, dentro de la práctica hospitalaria, a menudo es utilizado para el seguimiento en pacientes con un tumor de mama avanzado. El CA 15-3 nos brinda gran ayuda para saber cuál podría ser la probabilidad de recaída de una paciente y cuál estrategia de tratamiento se podría utilizar, así como para evaluar la respuesta terapéutica. Se ha descubierto que las concentraciones altas de CA 15-3 en pacientes preoperatorios tienen una relación directa con los resultados postoperatorios (30).

Antígeno carcinoembrionario (CEA)

El marcador conocido como antígeno carcinoembrionario (CEA) se eleva en algunos procesos neoplásicos como el cáncer de pulmón, páncreas y gástrico y en gran medida en el CM. Sus niveles elevados en el CM pueden indicar la existencia de una afectación de los ganglios linfáticos e incremento del tamaño del tumor. En consecuencia, las concentraciones de CEA superiores a 7,5 µg/l están relacionadas con una mayor posibilidad de metástasis, el rango normal de niveles de CEA al inicio de la enfermedad se relaciona con un pronóstico significativamente mejor al de los pacientes con niveles elevados al momento del diagnóstico diversos estudios sugieren al CEA como un marcador de pronóstico y monitoreo efectivo dentro de la respuesta al tratamiento de las pacientes con CM, incluidas las sometidas a quimioterapia e incluso quirúrgicas. Sin embargo, la FDA no aprueba el uso de este marcador tumoral como prueba de tamizaje previa a la mamografía, puesto que existen muchas condiciones tanto benignas como malignas que pueden incrementar sus niveles, lo que lo hace ineficiente para la detección temprana debido a su baja sensibilidad (26).

Entre las condiciones que pueden elevar el CEA, dando lugar a falsos positivos, se encuentran enfermedades inflamatorias como la colitis ulcerosa, la pancreatitis, la hepatitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades benignas del hígado, también pueden observarse elevaciones en fumadores crónicos y en pacientes

con infecciones. Es importante destacar que no todas las pacientes con CM tendrán niveles elevados de CEA la ausencia de elevación de CEA en estos casos no excluye la presencia de la enfermedad y por lo tanto, en aquellas pacientes en las que este marcador no da positivo, pero ya tienen una biopsia confirmatoria para CM, se utilizarán otros biomarcadores y técnicas de imagen para evaluar y monitorear el progreso de la enfermedad y respuesta al tratamiento (29).

Antígeno carbohidrato (CA 27-29)

CA 27-29 es el acrónimo del anticuerpo monoclonal detectado en el antígeno de la glicoproteína mucina 1 (MUC-1) circulante, principalmente en sangre periférica, y que se ha utilizado en el seguimiento del cáncer de mama (CM). Los niveles elevados de CA 27-29 generalmente se consideran superiores cuando están por encima de 38 U/ml y están altamente asociados con el CM. Sin embargo, también se pueden marcar niveles elevados de CA 27-29 en personas sanas con afecciones benignas como enfermedades hepáticas, enfermedad renal, endometriosis, quistes ováricos, enfermedad inflamatoria pélvica y en condiciones malignas como el cáncer de colon, cáncer de páncreas y cáncer de ovario, esto lo convierte en un marcador tumoral con poca utilidad para el diagnóstico temprano de CM debido a la cantidad de falsos positivos que puede presentar (26).

Debido a su escaso valor de detección en las primeras etapas del CM, el CA 27-29 no desempeña ningún papel relevante en la detección o el diagnóstico del CM. Aunque la sensibilidad aumenta considerablemente en la enfermedad metastásica, es útil en el monitoreo y progresión de la enfermedad, además, estudios recientes lo muestran como un posible marcador pronóstico, con un incremento de sensibilidad en un 70-80% en casos de enfermedad metastásica. A pesar de que el CA 27-29 no es adecuado para la detección temprana por su baja especificidad y sensibilidad, es muy valioso como un

marcador tumoral de seguimiento y pronóstico de la enfermedad, especialmente cuando es metastásica (26).

Factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)

La prueba del marcador tumoral HER-2 se utiliza para determinar la presencia y la cantidad de proteína HER-2 en el tejido mamario de pacientes con CM, esta proteína se encuentra elevada en aproximadamente el 20% al 30% de los tumores malignos de mama, la sobreexpresión de HER2 está asociada con una forma más agresiva de la enfermedad y una menor supervivencia global, generalmente se consigue la marcación del HER-2 mediante técnica inmunohistoquímica que es un procedimiento especial de coloración que se realiza sobre tejido mamario, esta determina la cantidad de la proteína HER-2 en las células cancerosas, los resultados se reportan en una escala del 0 al 3+, donde 0 y 1+ se consideran negativos, 2+ es “ambiguo” y requiere una prueba adicional y 3+ se considera positivo (31).

Un resultado positivo en la prueba inmunohistoquímica indica que la proteína HER-2 está sobre expresada, lo cual es crucial para determinar el tratamiento del CM, la medición del estado HER-2 al momento del diagnóstico es esencial para guiar las decisiones terapéuticas. Las pacientes con CM HER-2 positivo suelen ser candidatas para terapias dirigidas con trastuzumab u otros inhibidores de HER-2, que han demostrado mejorar significativamente la supervivencia y reducir el riesgo de recaídas, estas pruebas son una herramienta fundamental no solo para el diagnóstico y la estratificación del CM, sino también para la monitorización de la respuesta al tratamiento (31). En la tabla 1 se describen cuáles son los biomarcadores utilizados en el CM.

Marcador Tumoral	Descripción	Usos Clínicos	Valores Elevados	Limitaciones
CA 15-3	Glicoproteína derivada de MUC1, presente en células epiteliales de mama.	Seguimiento de tumores de mama avanzados, evaluación de recaída y respuesta terapéutica.	>25-30 U/ml	No es útil para diagnóstico temprano. Niveles preoperatorios altos se asocian con mal pronóstico.
CEA	Antígeno expresado en varios cánceres, incluyendo mama.	Pronóstico y monitoreo de tratamiento en cáncer de mama.	>7.5 µg/l	No aprobado por FDA para tamizaje previo a mamografía debido a baja sensibilidad.
CA 27-29	Detecta antígeno de MUC-1 en sangre periférica.	Monitoreo de progresión de cáncer de mama, especialmente en enfermedad metastásica.	>38 U/ml	Baja utilidad en diagnóstico temprano por baja especificidad y sensibilidad.
HER-2	Gen de factor de crecimiento epidérmico humano amplificado en cáncer de mama.	Pronóstico, predicción de metástasis, guía para decisiones terapéuticas y monitorización de respuesta al tratamiento.	>14,0 µg/L	No útil como marcador de diagnóstico inicial en ausencia de otros hallazgos clínicos.

Tabla 1. Biomarcadores utilizados en el CM.

Autor: Diaz A.

Fuente: Seale K, Tkaczuk K. *Circulating biomarkers in breast cancer. Clin Breast Cancer. 2022 (31).*

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO CON BIOMARCADORES EN ESTUDIO

Combinación de TAP, CEA y CA 15-3

La prueba de proteína tumoral anormal (TAP) se usa para la detección de varios tipos de cáncer, esta es una herramienta que identifica las glicoproteínas anormales producidas durante el desarrollo de tumores malignos como lo son los complejos de calcio-histonas, se realiza mediante una reacción de condensación de acoplamiento de varias etapas que aglomera las partículas para que de esta manera puedan detectarse y medirse mediante un microscopio, sin embargo su utilidad específica en el CM no se ha establecido claramente, se ha informado que la combinación de cuatro biomarcadores TAP + CA 125 + CEA + CA 15-3, ha demostrado tener la mayor sensibilidad para el diagnóstico de CM, alcanzando un total de 21,48% de éxito, por tal motivo esta combinación podría llegar a ser muy útil en el cribado precoz del CM, proporcionando una herramienta adicional para la detección temprana, por otro lado, la combinación TAP + CEA + CA 15-3 demostró tener mejores resultados con una especificidad del 97,70% y un valor predictivo del 91,18%, lo que la coloca como una prueba de alta utilidad y confiabilidad a la hora de confirmar el diagnóstico de CM, la alta especificidad y valor predictivo indican que esta combinación puede ayudar a disminuir los falsos positivos y confirmar la presencia de cáncer en pacientes que ya han dado indicios de la enfermedad por otros métodos de cribado convencional como la mamografía, tomografía o examen clínico de mamas, la incorporación de esta combinación de biomarcadores en los protocolos de cribado pueden ayudar a mejorar significativamente la detección precoz del CM y la presión diagnóstica, complementando las técnicas existentes de las que ya hemos hablado anteriormente, sin embargo, a pesar de estos resultados positivos, se requiere más investigación para validar su efectividad (32).

Biosensor SiNW-FET

El antígeno carbohidrato (CA15-3) así como el antígeno carcinoembrionario (CEA) se han considerado como los dos marcadores tumorales más valiosos para el diagnóstico temprano, pronóstico y vigilancia del CM, una fuerte elevación de estos marcadores se correlaciona estrechamente con la aparición de CM. Se demostró que la detección de un marcador tumoral único era inadecuada para el diagnóstico de cáncer debido a su sensibilidad y especificidad limitadas y la detección combinada de CA15-3 y CEA podría proporcionar más información para la toma de decisiones clínicas (33).

Actualmente, los medios de detección para CA15-3 y CEA consisten principalmente en un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o un inmunoensayo electroquímico (ECIA). Sin embargo, estos medios de detección tienen algunas desventajas, por ejemplo, consumen mucho tiempo, tienen baja especificidad y son operaciones complejas, debido a esto se desarrolló un nuevo método de detección de CA15-3 y CEA que presenta una alta sensibilidad y selectividad, a fin de mejorar en gran medida la tasa de diagnóstico temprano del CM, este es un nuevo biosensor de doble canal conocido como SiNW-FET el cual es muy preciso para identificar biomarcadores de CM específicamente CA15-3 y CEA en suero sanguíneo. Se demostró que los biosensores SiNW-FET tienen la capacidad de detectar concentraciones tan bajas de los antígenos tumorales como es un 0,1 U/ml de CA15-3 y 0,01 ng/ml de CEA, mejorando así la especificidad de las pruebas si estas se hiciesen sin sensor y por solitario. Además, los biosensores pudieron distinguir de manera clara la diferencia de concentración de marcadores tumorales en el suero entre personas normales y pacientes con CM, lo que confirma aún más su excelente rendimiento de detección. Los estudios afirman que los biosensores SiNW-FET multicanal tienen un gran potencial para convertirse en una herramienta eficaz en el diagnóstico temprano y la observación del efecto curativo del

CM, lo que subraya la importancia de continuar con su investigación y desarrollo, hasta que puedan ser integrados para complementar métodos de diagnóstico convencionales (34).

Sensor MOF Fe-GA

El desarrollo de un sensor innovador compuesto de un complejo de hierro y ácido gálico (Fe-GA) dopado en películas delgadas de polímero de celulosa representa un avance significativo en la detección temprana del CM. Este sensor utiliza una estrategia luminiscente para medir los niveles del marcador tumoral CA 15-3 en el suero de las pacientes, la tecnología es notablemente sencilla, económica y altamente sensible, con un límite de detección de 0,02 U/ml, superando significativamente la capacidad de otros métodos tradicionales, esta capacidad permitiría identificar el CM en etapas mucho más tempranas, lo cual es esencial para iniciar tratamientos oportunos y mejorar los resultados en la práctica clínica (35).

La capacidad del sensor MOF Fe-GA para detectar CA 15-3 en medios acuosos, como el suero humano, es especialmente relevante y se da por el MOF que es lo que se conoce como (Marcos Metal-Orgánicos) la interacción del MOF, que son estos materiales orgánicos porosos y cristalinos con el (Fe-Ga) y las láminas de polímero de celulosa forman una red con propiedades únicas capaces de interactuar con las moléculas de su entorno mejorando así la sensibilidad y especificidad del sensor hacia el CA 15-3, esto permite una detección precisa de este biomarcador en las muestras de suero, un aspecto crucial para asegurar diagnósticos fiables y reducir la probabilidad de falsos positivos, facilitando una toma de decisiones clínicas más informada (35).

En términos prácticos, este sensor no solo detecta el CM en fases iniciales con mayor precisión, sino que también es fácil de usar y rentable, lo que lo hace ideal para su

implementación en diversos entornos clínicos, desde grandes hospitales hasta pequeñas clínicas comunitarias. Este avance tecnológico no solo promete transformar la manera en que se detecta y maneja el CM, sino que también brinda nuevas esperanzas a las pacientes y sus familias, con la implementación de esta tecnología los médicos podrán ofrecer diagnósticos más precisos y oportunos, así como tratamientos más efectivos, mejorando así la calidad y esperanza de vida de los pacientes. No obstante, es importante subrayar que la detección de CA 15-3 mediante este sensor no sustituye la necesidad de una biopsia para detección o para planificación del tratamiento como una mastectomía o un manejo quimioterapéutico, los biomarcadores pueden apoyar el diagnóstico, pero no deben ser la única base para decisiones terapéuticas si no existe confirmación histológica (35).

CONCLUSIONES

El presente trabajo confirma la creciente importancia y utilidad de los biomarcadores en el diagnóstico temprano del CM. Los biomarcadores como el CA 15-3, CEA, CA 27-29 y HER-2 han demostrado ser herramientas cruciales no solo para la detección precoz, sino también para el pronóstico, estadificación y monitorización de pacientes con CM. La combinación de varios biomarcadores y el uso de nuevas tecnologías, como los sensores MOF Fe-GA y biosensores SiNW-FET, han mostrado también resultados prometedores, aumentando la precisión y especificidad de los marcadores tumorales en la detección del CM, lo cual es esencial para iniciar tratamientos oportunos y mejorar los resultados clínicos, así como la calidad de vida de las pacientes.

La investigación resalta que los marcadores tumorales pueden desempeñar un papel significativo en el diagnóstico temprano del CM y ofrecen una alternativa prometedora a

los métodos de diagnóstico convencionales. Estos marcadores no solo permiten una detección precoz, sino que también proporcionan información invaluable sobre la respuesta al tratamiento, el avance de la enfermedad y el pronóstico, los avances en la tecnología de detección, han mejorado su sensibilidad y especificidad haciendo que su uso en la clínica diaria sea más práctico y preciso.

Es crucial continuar avanzando en el estudio y desarrollo de métodos que empleen biomarcadores en el diagnóstico temprano del CM. Aunque los avances son prometedores, aún se necesita más investigación para validar completamente su eficacia como método de detección precoz. Es fundamental prolongar la aplicación de estos métodos innovadores a través de estudios a largo plazo aplicados en diversas poblaciones, garantizando así su fiabilidad y adaptabilidad junto a los métodos de diagnóstico convencionales.

A pesar de los avances científicos en biomarcadores, es fundamental reconocer que el diagnóstico del CM es un proceso multidisciplinario que requiere la integración de múltiples enfoques. Estos incluyen estudios de imagen como mamografías y resonancias magnéticas, la evaluación clínica por parte de profesionales de la salud y los antecedentes personales y familiares de la paciente, cada uno de estos componentes proporciona información crucial que contribuye al diagnóstico global. Sin embargo, es esencial recalcar que el diagnóstico confirmatorio se obtiene únicamente mediante el examen histopatológico, es decir, la biopsia, esta prueba sigue siendo el estándar de oro para confirmar la presencia de cáncer, asegurando que las decisiones terapéuticas se basen en evidencia histológica sólida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camacho M, Leandro L, Mendoza M, Meza N, Montero F. Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *Rev Tecnol en Marcha*. 2023;36(2):109–17.
2. Espinosa M. Cancer de mama. *Rev médica Sinerg*. 2018;2(1):8–12.
3. Arzabova E, Mayrovitz H. The epidemiology of breast cancer. *Exon Publ*. 2022;10(1):1–20.
4. Pardo S, Ramírez I, Selva A, Cuza M. Modificación de conocimientos sobre cáncer de mama en trabajadoras con factores de riesgo de la enfermedad. *Medisan*. 2011;15(1):92–8.
5. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Commun*. 2021;41(11):1183–94.
6. Murillo R, Díaz S, Perry F, Poveda C, Piñeros M. Increased breast cancer screening and downstaging in colombian women: a randomized trial of opportunistic breast-screening. *Int J cancer*. 2015;138(3):705–13.
7. Fuentes J. Importancia de la prevención y el diagnóstico precoz en el cáncer mamario. *Rev Arch Med Camagüey*. 2019;23(1):4–8.
8. Mayrovitz H. The Etiology of Breast Cancer. In: Admoun C, Mayrovitz H, editors. *Breast Cancer*. Brisbane: Exon Publications; 2022. p. 21–7.
9. Poorolajal J, Heidarimoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, et al. Factors for the primary prevention of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Res Health Sci*. 2021;21(3):1–12.

10. Ruddy K, Partridge A. Treatment of breast cancer in young women. *Pediatr Oncol*. 2022;795–806.
11. Samaan T, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's mechanistic and clinical effects on breast cancer. *Biomolecules*. 2019;9(789):1–22.
12. Yang Y, Liu B, Zhang X. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: an update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;140(8):799–805.
13. Sun Y, Zhao Z, Yang Z, Xu F, Lu H, Zhu Z, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci*. 2018;13(11):1387–97.
14. Dorling L, Carvalho S, Allen J, González-Neira A, Luccarini C, Wahlström C, et al. Breast Cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021;384:428–39.
15. Wang E. La pérdida de la expresión del supuesto supresor tumoral 1 de la cremallera de leucina (LZTS1) contribuye a la metástasis en los ganglios linfáticos del carcinoma micropapilar invasivo de mama. *Phatol oncol*. 2015;21(3):1021–206.
16. Menon G, Alkabban F, Ferguson T. Breast Cancer. *StatPearls*. 2024;1–27.
17. Ginsburg O, Yip C, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Yataco J, et al. Breast cancer early detection: a phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126(10):2379–93.
18. Arroyo M, Martín M, Álvarez M. Cáncer de mama. *Medicine (Baltimore)*. 2018;12(34):2011–23.
19. Astorga A, Sánchez J, Solís S. Revisión de los factores de riesgo y factores

- protectores para el cáncer de mama. *Acta Med Costarric.* 2022;64(4):1–11.
20. Oliver R. Gentamicina normon. Agencia española Medicam y Prod Sanit. 2020;8(2):1–7.
 21. Sánchez M, Álvarez C, Durán C. La técnica correcta para la exploración de mama. *Rev la Fac Med la UNAM.* 2018;61(2):44–50.
 22. Angelica C, Oliveira R, Santana V, Thayane L, Cavalcante S. Cáncer de mama y análisis de los factores relacionados con los métodos de detección y estadificación de la enfermedad. *Cogitare Enferm.* 2022;27:1–12.
 23. Uematsu T, Nakashima K, Kikuchi M, Kubota K, Suzuki A, Nakano S, et al. The japanese breast cancer society clinical practice guidelines for breast cancer screening and diagnosis, 2018 Edition. *Breast Cancer.* 2020;27:17–24.
 24. Atkinson A, Colburn W, DeGruttola V, DeMets D, Downing G, Hoth D, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;69(3):89–95.
 25. Sagaró N, Zamora L, Bartutis M. Los biomarcadores como factores pronósticos de cáncer de mama a través de un análisis implicativo a posteriori. *Medisan.* 2020;24(2):223–34.
 26. Desai S, Guddati A. Carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, cancer antigen 125, prostate-specific antigen and other cancer markers: a primer on commonly used cancer markers. *World J Oncol.* 2023;14(1):4–14.
 27. Lazcano I, Tejero E, Sánchez C, Bernabé R, Escudero I, Sánchez J. Marcadores Tumorales. *An Med Interna.* 2019;9(1):31–42.
 28. Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced approaches to breast cancer classification and

- diagnosis. *Front Pharmacol.* 2021;11:1–24.
29. Hasan D. Diagnostic impact of CEA and CA 15-3 on chemotherapy monitoring of breast cancer patients. *J Circ Biomarkers.* 2022;11(59):57–63.
 30. Ohara M, Koi Y, Sasada T, Kajitani K, Mizuno S, Takata A, et al. Association between CA 15-3 and progression of interstitial lung disease in a case of coexisting systemic sclerosis and recurrent breast cancer: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2022;17(4):1–6.
 31. Seale K, Tkaczuk K. Circulating biomarkers in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(4):319–31.
 32. Chen R, Jiang C, Zhu Q, You S, Li Y, Li S, et al. Combining the tumor abnormal protein test with tests for carcinoembryonic antigens, cancer antigen 15–3, and/or cancer antigen 125 significantly increased their diagnostic sensitivity for breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020;29:1–6.
 33. Li W, Han Y, Wang C, Guo X, Shen B, Liu F, et al. Precise pathologic diagnosis and individualized treatment improve the outcomes of invasive micropapillary carcinoma of the breast: a 12-year prospective clinical study. *Mod Pathol.* 2018;31:956–64.
 34. Li H, Wang S, Li X, Cheng C, Shen X, Wang T. Dual-channel detection of breast cancer biomarkers CA15-3 and CEA in human serum using dialysis-silicon nanowire field effect transistor. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:6289–99.
 35. AlGhamdi H, AlZahrani Y, Alharthi S, Mohy-Eldin M, Mohamed E, Mahmoud S, et al. Novel sensor for the determination of CA 15-3 in serum of breast cancer patients based on Fe-gallic acid complex doped in modified cellulose polymer thin films. *R Soc Chem.* 2023;13:21769–80.

ANEXOS

Numeración	Año de publicación	Autor	Título del estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivo de exclusión
1	2023	Petrelli F, et al.,	The role of CDK4/6 inhibitors in older and younger patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis	The Breast	Q2	SI		
2	2022	Luca N, et al.,	Chemotherapy and gene expression profiling in older early luminal breast cancer patients: An International Society of Geriatric Oncology systematic review	European Journal of Cancer	Q1	SI		
3	2022	Davey M, et al.,	Relevance of the 21-gene expression assay in male breast cancer: A systematic review and meta-analysis	The Breast	Q2	SI		
4	2022	Davey M, et al.,	Value of the 21-gene expression assay in predicting locoregional recurrence rates in estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis	Breast Cancer Research and Treatment	Q1	SI		
5	2021	Yi Jin T, et al.,	LEP as a potential biomarker in prognosis of breast cancer: Systemic review and meta-analyses (PRISMA)	Medicine	Q3	SI		

6	2021	Davey M, et al.,	Oncotype Recurrence Score in BRCA mutation carriers: a systematic review and meta-analysis	European Journal of Cancer	Q1	SI		
7	2021	Davey M, et al.,	Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis	The Breast	Q2	SI		
8	2021	Andrikopoulou A, et al.,	Trastuzumab administration during pregnancy: an update	BMC Cancer	Q2		SI	Incompatible con el tema de revisión bibliográfica
9	2021	Xia L, et al.,	Use of trastuzumab in treating breast cancer during pregnancy: a systematic review and meta-analysis	BMC Cancer	Q2	SI		
10	2021	Futamura M, et al.,	Meta-analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel used as neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer based on individual patient data (JBCRG-S01 study)	Breast Cancer	Q1		SI	Falta de datos relevantes
11	2021	Popli P, et al.,	Receptor-Defined Breast Cancer in Five East African Countries and Its Implications for Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis	JCO Global Oncology	Q2		SI	

12	2021	Liu X, et al.,	Discovery and function exploration of microRNA-155 as a molecular biomarker for early detection of breast cancer	Breast Cancer	Q1	SI		
13	2020	Hou J, et al.,	The role of amplified in breast cancer 1 in breast cancer: A meta-analysis	Medicine	Q3	SI		
14	2020	Stewart P, et al.,	Do all patients with HER2 positive breast cancer require one year of adjuvant trastuzumab? A systematic review and meta-analysis	The Breast	Q1	SI		
15	2020	Li J, et al.,	Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors with Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis	Jama Oncology	Q1	SI		
16	2020	Zhang S, et al.,	Prognostic value of long non-coding RNAs in triple negative breast cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis	Medicine	Q3	SI		
17	2020	Zheng J, et al.,	Combination cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors and endocrine therapy versus endocrine monotherapy for hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis	Plos One	Q1	SI		

18	2020	Li Shu, et al.,	The association between the methylation frequency of BRCA1/2 gene promoter and occurrence and prognosis of breast carcinoma: A meta-analysis	Medicine	Q3	SI		
19	2020	Sun Z, et al.,	Efficacy of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of HER2-negative metastatic breast cancer: a network meta-analysis	BMC Cancer	Q2		SI	Incompatible con el tema de revisión bibliográfica
20	2020	Lopez A, et al.,	Review of concepts in therapeutic decision-making in HER2-negative luminal metastatic breast cancer	Clinical and Translational Oncology	Q2	SI		
21	2019	Peng G, et al.,	¿Can a subgroup at high risk for LRR be identified from T1-2 breast cancer with negative lymph nodes after mastectomy? A meta-analysis	Bioscience Reports	Q1		SI	Incompatible con el tema de revisión bibliográfica
22	2019	Meng Y, et al.,	Prognostic value of long non-coding RNA breast cancer anti-estrogen resistance 4 in human cancers: A meta-analysis	Medicine	Q3	SI		
23	2019	Doan T, et al.,	Adjuvant trastuzumab chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of randomised trials and cost-effectiveness analysis	SMW	Q3	SI		

24	2019	Yang X, et al.,	Accuracy of analysis of cfDNA for detection of single nucleotide variants and copy number variants in breast cancer	BMC Cancer	Q2	SI		
----	------	-----------------	---	------------	----	----	--	--

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Andrés Santiago Díaz Rodríguez portador de la cédula de ciudadanía N° **1105907826**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Biomarcadores en el diagnóstico temprano del cáncer de mama”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 09 de junio del 2025



Andrés Santiago Díaz Rodríguez



F:

Andrés Santiago Díaz Rodríguez

C.I. 1105907826