

CAPÍTULO 1

CÁNCER DE MAMA, REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA BREAST CANCER, A SYSTEMATIC REVIEW

Juan Carlos Bermeo Ortega

Universidad Católica de Cuenca

juan.bermeo@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-4392-0582>

Cuenca, Ecuador.

Byron Fernando Castro Cuji

Estudiante de medicina

byron.castro@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0008-1641-0836>

Azogues, Ecuador.

Melanie Paulette Gómez Carrión

Estudiante de medicina

melanie.gomez@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-5345-1111>

Azogues, Ecuador.

Lina Maribel Guamán Verdugo

Estudiante de medicina

lina.guaman@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-9690-6542>

Azogues, Ecuador.

Marianela Elizabeth Camacho González

Estudiante de medicina

marianela.camacho@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0001-6743-4781>

Azogues, Ecuador.

Laura Daniela Hugo Muñoz

Estudiante de medicina

laura.hugo@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0007-3429-4085>

Azogues, Ecuador.



<https://doi.org/10.58995/lb.redlic.47.280>

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es uno de los principales problemas de salud pública en todos los extractos sociales que afecta principalmente a mujeres debido a su alta tasa de mortalidad y morbilidad. Su intervención oportuna facilita el diagnóstico oportuno y la provisión de un tratamiento adecuado; sin embargo, aún existen algunas barreras en el manejo y diagnóstico por razones sociales, económicas que evitan un manejo integral.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica actualizada del manejo integral del cáncer de mama. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica de modelo descriptivo, cualitativo. **Resultados:** Se revisaron 2539 artículos, luego de aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron 39 artículos que formó parte del análisis descriptivo. Dicha información se extrajo de la base de datos virtuales como PubMed, Scielo, Redalyc, ScienceDirect según la metodología prisma. **Conclusión:** Existen factores genéticos y ambientales directamente relacionados con el inicio, progresión y evolución de la enfermedad. Actualmente la clasificación puede ser histológico y cobra mayor importancia la molecular.

Palabras clave: Cáncer de mama; screening; tratamiento. Molecular.

Abstract

Introduction: Breast cancer is one of the main public health problems in all social extracts that mainly affects women due to its high mortality and morbidity rate. Its timely intervention facilitates timely diagnosis and the provision of adequate treatment; however, there are still some barriers in the management and diagnosis for social and economic reasons that prevent comprehensive management. **Objective:** To carry out an updated bibliographic review of the integral management of breast cancer. **Methodology:** A descriptive, qualitative literature review was carried out. **Results:** 2539 articles were reviewed, after application of the inclusion and exclusion criteria, 39 articles were obtained which were part of the descriptive analysis according to the prism methodology. **Conclusion:** there are genetic and environmental factors directly related to the onset, progression and evolution of the disease. Currently, classification can be histological and molecular classification is becoming more important.

Keywords: Breast cancer; screening; breast cancer treatment

2. INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama (por sus siglas en inglés, CM) es uno de los principales problemas de salud en las mujeres debido a su alta tasa de mortalidad y morbilidad. Incluso con quimioterapia adyuvante, la tasa de supervivencia a 5 años para los metastásicos es inferior al 30 %. Los datos más recientes de GLOBOCAN 2018 generados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de 185 países informaron sobre 2,3 millones de casos nuevos (11,7 %) y una tasa de mortalidad del 6,9 %. La incidencia es más común en los países de ingresos altos (571/100.000) que en los países de ingresos bajos (95/10 000), lo que refleja una relación estrecha con la globalización [\(1,2\)](#).

A nivel mundial se reportaron 1,7 millones de casos nuevos en el año 2020, y su incidencia aumentó de manera constante entre 2000 y 2020. [\(3,4\)](#). Con una prevalencia del 27% y una tasa de mortalidad del 16% en América Latina y el Caribe, el cáncer de mama se da más en las mujeres y es la segunda causa de muerte; de estas, se estimó que menos del 10% de las variantes patogénicas correspondían a BRCA [\(5,6,7\)](#).

Vale la pena mencionar que se necesitan varias medidas para favorecer el diagnóstico oportuno y la provisión de un tratamiento adecuado: lo cual incluye plantear algunas de las barreras financieras y logísticas para llegar a una atención integral. En entornos de bajos recursos, muchos sistemas de atención médica requieren que las personas autofinancien la mayoría de los costos de atención médica, lo que puede empujar a las familias a una mayor pobreza. Afrontar estas barreras de la sanidad es un primordial objetivo de salud del desarrollo sostenible y se logrará a través de la implementación extensa de la cobertura global de salud, lo que significa que "todas las personas y comunidades tienen acceso a los servicios de salud que necesitan sin dificultades financieras" [\(8,9,10\)](#).

Por lo tanto, este trabajo se enfatiza en realizar una revisión bibliográfica acerca de la etiopatogenia, factores de riesgo, clasificación, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama y sus últimos avances. Parte del hecho que una detección temprana mediante los diferentes métodos como mamografía, examen clínico de las mamas y autoexamen de las mamas detecta precozmente las lesiones iniciales de cáncer de mama y disminuye la mortalidad luego de la intervención oportuna y a tiempo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo investigativo corresponde a una revisión bibliográfica, de tipo descriptivo, retrospectivo, transversal y cualitativo, ya que se basó en la recopilación de información de las variables de estudio (dependiente: cáncer de mama; independientes: etiopatogenia, factores de riesgo, clasificación, diagnóstico y tratamiento) para cumplir con el propósito principal del presente estudio, como parte del procedimiento para elaborar esta revisión bibliográfica.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Debido a que la investigación fue de tipo revisión bibliográfica, se basó en la recolección y análisis ordenada de artículos científicos acerca de las características generales del cáncer de mama. Dicha información se extrajo de la base de datos virtuales como PubMed, Scielo, Redalyc, ScienceDirect. Los artículos escogidos fueron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la elaboración de este trabajo investigativo, el cual, para su posterior análisis, se tomó en cuenta la calidad de cada artículo para lograr determinar las conclusiones que permitirán una comprensión y reconocimiento del tema.

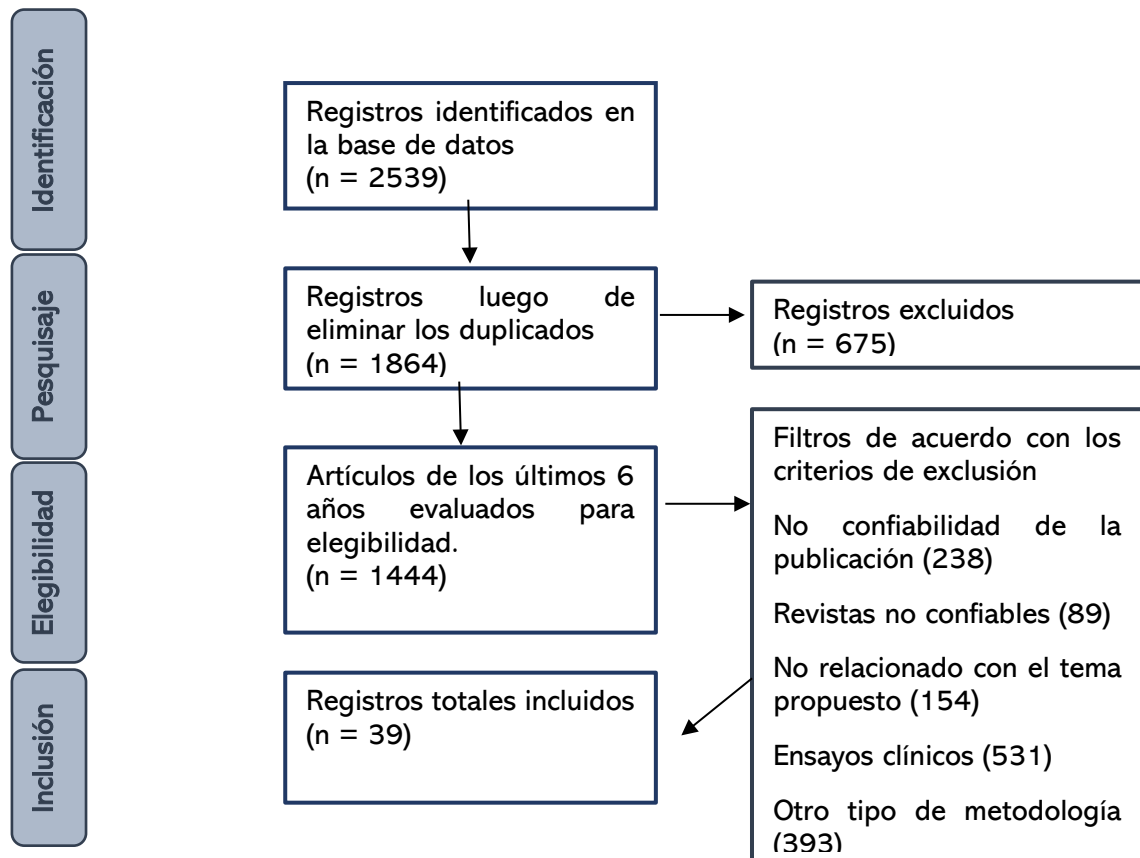


Figura 1. Método PRISMA para la identificación de artículos

5. RECUPERACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Métodos, procedimiento, criterios de inclusión y exclusión:

Se efectuó una búsqueda de la información de artículos publicados entre los años 2017 al 2023. Estos artículos se seleccionaron por criterios del método prima considerados para la investigación. Al inicio el total de los resultados fueron 2539 documentos, después de eliminar los artículos repetidos quedaron 1864 documentos. Al adaptar los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 420 estudios que no fueron publicados entre los años descritos, 238 que no tenían confiabilidad de la publicación, 89 que se publicaron en revistas no confiables, 10 que no se centraban en los contenidos propuestos y no aportan a la presente investigación, 531 que correspondían a ensayos clínicos, y 393 que tenían otro tipo de metodología

distinta a revisiones sistemáticas y metaanálisis. Después de la reducción de artículos por los criterios de inclusión y exclusión, los seleccionados fueron 39 para su análisis y estudio.

6. INSTRUMENTOS

El material utilizado fue la declaración PRISMA ([Figura 1](#)) que ayuda a la evaluación y verificación de cada uno de los artículos de revisión sistemática.

6.1. Concepto

Constituye uno de las principales patologías de morbilidad y mortalidad que afronta la sociedad, pues trae consigo serios problemas de salud tanto a nivel individual como ministerial, se trata de una lesión de proliferación celular no regularizada por alteración de los mecanismos controladores de la muerte celular programada “apoptosis” que ocurre en los diferentes tipos celulares de constituyen la mama ([11](#)).

6.2. Epidemiología

El cáncer de mama constituye un serio problema de salud, en los últimos años a aumentado su incidencia, se encuentra distribuida en todas las regiones del mundo y con predominio en el sexo femenino, se dice que la tasa de sobrevivida a los 5 años es menos al 30% en los mejores de los casos y con la adyuvancia pertinente. La GLOBOCAN relacionado con la IARC por sus siglas en inglés (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer), determinaron en el 2018 la presencia de 2,3 millones de nuevos casos, (11,7%) cuya mortalidad fue del 6,9% y con predominio en países industrializados con altos ingresos (571/100.000) en relación aquellos países pobres cuya incidencia es (95/10 000). ([12](#)).

6.3. Fisiopatología

6.3.1. Vías de señalización alteradas

En esencia, el cáncer es causado por cambios genéticos y epigenéticos que permiten a las células evadir los componentes que generalmente regulan su multiplicación, supervivencia y migración. Muchos de estos cambios implican diversas rutas de orientación que controlan la propagación neoplásica y mitosis, apoptosis, segregación, y movilidad celular. Por lo tanto, la activación de las mutaciones del protooncogén conduce a que siga accionando estas rutas de orientación, entre tanto que la inactividad de los inhibidores tumorales anula importantes controladores negativos clave de la señalización, especialmente las principales vías que regulan el crecimiento celular normal del tejido mamario y la función de células madre del cáncer de mama, a saber, el receptor de estrógeno (ER), HER2 y Wnt canónica [\(13,14\)](#).

Por otro lado, las células madre mamarias normales y el desarrollo de las glándulas mamarias están controlados por múltiples hormonas y vías de señalización. Además de las tres rutas discutidas anteriormente y sus alteraciones también participan en procesos importantes que intervienen en la regularización del crecimiento normal de las glándulas mamarias. Estos incluyen CDK (quinasa dependiente de ciclina), Notch, SHH, PI3K/Akt/mTOR, etc [\(13\)](#), [\(15\)](#).

6.3.2. Genes alterados

Mutaciones BRCA1/2: las proteínas BRCA comparten mecanismos supresores de tumores similares y sinérgicos al reparar el daño del ADN a través de la reparación dirigida por homología (HDR), lo que inhibe la tumorigénesis. Por lo tanto, las deleciones y/o las mutaciones que disminuyen la función en los genes BRCA dan como resultado una reparación del ADN menos eficiente y pueden conducir a la diseminación de células cancerosas, lo que acrecienta padecer el riesgo de desarrollar cáncer significativamente [\(13\)](#).

Mutaciones oncogénicas de PIK3CA: es la vía oncogénica potenciada más común en el cáncer de mama. Las mutaciones somáticas de PIK3CA están ubicadas en dos "puntos críticos", E542K o E545K en el exón 9, y H1047R o H1047L en el exón 20, ambas mutaciones de ganancia de función con capacidad de transformación que conducen a células progenitoras mamarias luminales o basales indiferenciadas, permitiéndoles alcanzar el potencial multilinaje [\(13\)](#).

7. FACTORES DE RIESGO

7.1. Factores demográficos

Sexo: el cáncer de mama, por lo general es una enfermedad específica de la mujer, es una neoplasia maligna rara en los hombres, el cual representa al menos el 1% de los casos de cáncer. Cuando se presenta en los hombres, estos presentan factores de riesgo como desequilibrio hormonal, exposición a la radiación y antecedentes familiares con alteración del gen BRCA2 [\(16,17,18\)](#).

Edad: la repercusión incrementa notablemente con el pasar de los años, alcanza un punto máximo en la menopausia (alrededor de los 50 años) y luego disminuye o permanece constante [\(19,20\)](#).

Tipo de sangre: Las mujeres y hombres con tipo de sangre A + son propensas a padecer mayor contingencia de cáncer de mama, y en relación a los otros tipos [\(16,17,18\)](#).

Factores reproductivos: en la menarquia precoz aumenta el riesgo, disminuye con mayor número de hijos. [\(16,17,18\)](#).

Embarazo a término: disminuye el riesgo a mayor paridad. Otro dato interesante, los embarazos a término favorecen a evitar el desarrollo del tumor, llama la atención además que la presencia de preeclampsia es un factor protector debido a bajos niveles del factor de crecimiento semejante a

la insulina 1 (IGF-1) y aumenta los niveles de la proteína de unión a IGF-1, hCG y AFP [\(16,17,18\)](#).

Ciclo menstrual ovulatorio: El ciclo menstrual ovulatorio puede tener una función protectora contra el cáncer de mama [\(16,17,18\)](#).

7.2. Factores hormonales

Métodos anticonceptivos: Un consumo constante de píldoras anticonceptivas orales está asociado como un factor de riesgo, sin embargo, el riesgo se reduce entre 5 y 10 años después de la suspensión de anticonceptivos hormonales [\(16,17\)](#).

Terapia hormonal posmenopáusica: aumenta el riesgo de cáncer de mama cuando se exponen a la terapia de reemplazo hormonal (TRH), se reduce el riesgo luego de la interrupción y después de 5 años. [\(16,17\)](#).

7.3. Factores hereditarios

Factores genéticos: Se considera que varios son los factores genéticos que llegan a contribuir en el aumento del cáncer de mama, alrededor del 40% de los casos son ocasionados por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 que son heredados a través de leyes autosómicas dominantes. [\(16,17\)](#)

Historia familiar: Aquellas mujeres con familiares que padecen cáncer de mama, tienen aproximadamente 11 veces más probabilidad de desarrollar cáncer de mama en relación aquellas que no presentan [\(16,17\)](#).

7.4. Factores relacionados propios de la mama

Lactancia: Se considera como un efecto protector, pues se reduce la exposición hormonal, disminuyendo los niveles altos de estrógenos, puede evitar hasta en un 50% el riesgo [\(16,17\)](#).

7.5. Factores de estilo de vida

Obesidad y sobrepeso: existen mayores tasas de conversión de precursores androgénicos a estrógeno a través de la aromatización periférica ejecutada

por el tejido adiposo. Además, el nivel de insulina al estar elevado al igual que los factores similares a la insulina pueden llegar al crecimiento de las células cancerosas [\(16,17,21,22\)](#).

Tabaquismo: El tabaquismo activo, especialmente en mujeres posmenopáusicas, y el tabaquismo prenatal. [\(16,17,21\)](#).

Dieta: Un estudio de casos encontró una asociación entre una dieta no vegetariana y el carcinoma. Los resultados de otro estudio mostraron que un aumento en el consumo total de carne sin procesar se asoció con un mayor riesgo. [\(16,17,21\)](#).

Actividad física: baja el riesgo en aquellos pacientes que caminaban de 3 a 5 horas por semana [\(16,17,21\)](#).

Vitamina D: Varios estudios han demostrado que las mujeres con deficiencia de vitamina D poseen un riesgo 27% para la aparición del cáncer en relación de aquellas con niveles séricos normales [\(16,17,21\)](#).

7.6. Otros factores de riesgo

Nivel socioeconómico: Se ha reportado que es más frecuente en pacientes con ingresos altos en relación a aquellas que no poseen ingresos o los mismos son bajos [\(23\)](#).

Diabetes: La diabetes puede afectar la aparición del cáncer, al interferir con los mecanismos biológicos o por su impacto en la detección y el tratamiento. Las mujeres con diabetes tipo 2, tienen un 20 por ciento más de riesgo. Los investigadores sugieren que los niveles de glucosa en sangre, la insulina y los patrones de IGF-1 predisponen a este cáncer en mujeres posmenopáusicas y aquellas con un (IMC) superior a 26 kg/m². [\(23\)](#).

Radiación: Las mujeres expuestas a la radiación debido a un tratamiento previo contra el cáncer, por el uso de exámenes de detección o antecedentes de vigilancia de enfermedades tienen un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar cáncer de mama [\(23\)](#).

8. CLASIFICACIÓN

8.1. Carcinoma intraductal e intralobular no infiltrado (incluida la enfermedad de Paget de la mama) - Carcinomas in situ

El carcinoma intraductal e interlobulillar es un tumor en etapa temprana, localizado y por lo tanto no metastásico, la capa de las células mioepiteliales rodea y evita la proliferación tumoral. Esta entidad significa que los tejidos mamarios normales (conductos y acinos) están parcial o totalmente llenas de células tumorales y no se han propagado más. Por lo tanto, esta entidad se denominó carcinoma intraductal no invasivo. [\(24\)](#).

8.2. Carcinoma infiltrante - Carcinoma invasivo de mama sin tipo especial (IBC-NST)

Son los tumores que no encajan en ninguna de las variantes histológicas especiales, ninguna de las categorías específicas, no presentan características suficientes para lograr la clasificación en un tipo histológico y morfológico específico [\(24\)](#).

8.3. Carcinoma Lobular - Carcinoma Lobular Invasivo (ILC)

Caracterizado por tener una morfología histológica especial dando el aspecto de un tumor en forma de nido con un “patrón lobulillar” que puede infiltrar, sus células tienen un carácter individual, alineadas, con disposición concéntrica periductal y/o perilobulillar. También se mencionan las variantes “túbulo-lobular” y de constitución sólida, la alveolar, la pleomórfica y la mixta [\(24\)](#).

8.4. Carcinoma cribiforme - Carcinoma cribiforme invasivo

Se trata de una lesión con aspecto monofásico, donde se puede valorar espacios que se encuentran recubiertos por celular RE positiva, se debe descartar otras lesiones de cáncer para considerar este tipo histológica, además su incidencia es inferior al 0,5% [\(24\)](#).

8.5. Carcinoma mucoso

Se caracteriza por la secreción de mucina extracelular, a nivel inmunohistoquímico se evidencia el antígeno de membrana epitelial (MUC1) [\(24\)](#).

8.6. Carcinoma medular

Carcinoma poco frecuente, relacionado con el gen BRCA, a nivel inmunohistoquímico se evidencia un infiltrado linfoplasmocítico, con distribución de diferente intensidad entre linfocitos y células plasmáticas [\(24\)](#).

8.7. Carcinoma escamoso - Carcinoma metaplásico

Es un grupo muy raro de tumores heterogéneos que muestran una diferenciación predominantemente no glandular, pero de forma agresiva. Morfológicamente, se distingue por la transformación de células epiteliales cancerosas en células escamosas y/o tejidos de aspecto mesenquimatoso, se pueden identificar tumores puramente epiteliales (escamosos, adenoescamosos y carcinomas que consisten en células fusiformes, tumores que contienen elementos tanto epiteliales como mesenquimales, tales como carcinomas condroide/osteoplásicos y carcinosarcomas) [\(25\)](#).

8.8. Carcinoma papilar - Carcinomas con morfología papilar

Tumor poco frecuente y como su nombre lo indica está constituido por papilas que se encuentran a menudo encapsuladas por tejido fibroso. Se clasifica en los diferentes tipos papiloma intraductal, carcinoma papilar intraductal, carcinoma papilar encapsulado (con o sin invasión) y carcinoma sólido papilar [\(24\)](#).

CLASIFICACION DE LOS TUMORES

5ª edición (2019)

Neoplasia lobulillar no invasiva

- Carcinoma lobulillar in situ (clásico, florido, pleomórfico)

Carcinoma ductal in situ (CDIS)

- CDIS de bajo grado nuclear
-

- CDIS de grado nuclear intermedio
- CDIS de alto grado nuclear

Carcinoma de mama invasivo

- Carcinoma de mama invasivo de ningún tipo especial (incluyendo patrón medular, carcinoma invasivo con diferenciación neuroendocrina, carcinoma con células gigantes del estroma tipo osteoclasto, patrón pleomórfico, patrón coriocarcinomatoso, patrón melanocítico, patrón oncocítico, patrón rico en lípidos, patrón de células claras ricas en glucógeno, patrón sebáceo)
 - Carcinoma microinvasivo
 - Carcinoma lobulillar invasivo
 - Carcinoma tubular
 - Carcinoma cribiforme
 - Carcinoma mucinoso
 - Cistoadenocarcinoma mucinoso
 - Carcinoma micropapilar invasivo
 - Carcinoma con diferenciación apocrina
 - Carcinoma metaplásico (carcinoma adenoescamoso de bajo grado, [carcinoma adenoescamoso de alto grado], carcinoma metaplásico tipo fibromatosis, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células escamosas, carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimatosa heteróloga [por ejemplo, condroide, óseo, rabdoimoide, neuroglial], mixta carcinomas metaplásicos)
 - Carcinoma de células acinares
 - Carcinoma quístico adenoide
 - Carcinoma secretor
 - Carcinoma mucoepidermoide
 - Adenocarcinoma polimorfo
 - Carcinoma de células altas con polaridad invertida

Neoplasias neuroendocrinas

- Tumor neuroendocrino (Grado 1, Grado 2)
- Carcinoma neuroendocrino

Neoplasias papilares

- Carcinoma ductal papilar in situ

• Carcinoma papilar encapsulado
• Carcinoma papilar sólido (in situ e invasivo)
• Carcinoma papilar invasivo
Neoplasias epiteliales-mioepiteliales
• Adenomioepitelioma maligno
• Carcinoma epitelial-mioepitelial
Tumores de la mama masculina
• Carcinoma in situ
• Carcinoma invasivo

Tabla 1. Entidades tabuladas en ediciones consecutivas de tumores de mama

Fuente: Cserni G. Entidades tabuladas en ediciones consecutivas de tumores de mama [Fotografía]. PubMed, 2020. Fotografía: blanco y negro. [\(24\)](#)

Actualmente, además del componente histológico, la inmunohistoquímica y la biología molecular juega un papel fundamental, además de un adecuado seguimiento, identifica el pronóstico y guía en el tratamiento oportuno en el al cáncer de mama, se redactó un consenso para clasificar en cuatro categorías principales, aquellos que tienen receptores positivos (subtipos Luminal A, Luminal B, tipo normal y HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico humano), presencia de receptores negativos TNBC: Cáncer de mama triple negativo, o similar al basal [\(26,27\)](#).

CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Clasificación histopatológica del cáncer de mama

A. Carcinoma in situ

- **Ductal**
 - Comedo
 - Cribiforme
 - Micropapilar
 - Papilar
 - Sólido
- **Lobulillar**
 - Baja variación patológica

Carcinoma invasivo

- Tubular
- Lobulillar ductal
- Lobulillar invasivo
- Ductal infiltrante
- Mucinoso
- Medular
- Ductal infiltrante
- **Bien diferenciado**
- **Moderadamente diferenciado**
- **Pobremente diferenciado**

Clasificación molecular del cáncer de mama

B. Subtipos moleculares

- **Luminal A**
 - (HR+ [ER+ y/o PR+], HER-2-)
- **Luminal B**
 - (HR+ [ER+ y/o PR+], HER-2+/-)
- **HER-2 positivo**

-
- (HR- [ER-, PR-], HER-2+)
-
- **Parecido a normal**
-
- (HR+ [ER+ y/o PR+], HER-2-)
-
- **TNBC (Cáncer de mama triple negativo)**
-
- (HR- [ER-, PR-], HER-2-)
-

CRONOLOGÍA DE MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN Y ESTUDIOS GENÉTICOS

1970: Cuantificación de ER usando perlas recubiertas de dextrano

1990: Pérdida de heterocigosidad e hibridación genómica comparativa

2000: Perfil de expresión génica basado en microarreglos e identificación de subtipos moleculares intrínsecos

· Oncotype DX, MammaPrint, PAM50

2010: Cuantificación de ER usando IHC

2014: Secuenciación masiva del genoma y establecimiento de bases de datos TCGA, ICGA y METABRIC

A partir de 2014: Secuenciación de genes específicos

Figura 3. Schematic representation of (a) histopathological classification, (b) molecular classification, and (c) timeline showing important events during understanding of breast cancer biology.

Fuente: García M, Pareja A, López N, et al. Schematic representation of (a) histopathological classification, (b) molecular classification, and (c) timeline showing important events during understanding of breast cancer biology. [Fotografía]. Journal of Breast Science, 2021. Fotografía: a color. [\(24\)](#).

9. DIAGNÓSTICO

9.1. Historia clínica

* Anamnesis (28)

- Motivo de consulta: sintomatología del paciente, masas palpables a nivel de la mama. Síntomas relacionados con metástasis.
- Considerar factores de riesgo.
- Relación con la menstruación

* Antecedentes ginecológicos

- Embarazo.
- Consumo de anticonceptivos.
- Abortos previos.

* Antecedentes quirúrgicos y médicos

- Se debe investigar los antecedentes de patologías relacionadas con las mamas.
- Irradiación.
- Patologías endocrinas.
- Traumatismo reciente de la mama.

* Medicamentos que consume

- Si ha tenido que consumir medicamentos hormonales.
- Psicotrópicos.
- Neurotrópicos.

* Antecedentes familiares

- Familiar directos o indirectos que hayan pasado con patologías relacionados al cáncer de mama, ovario o próstata
- Antecedentes de realización de biopsia mamaria en caso de sospecha de cáncer.

* Examen físico

- **Signos vitales:** Taquicardia, alza térmica.

- **Exploración de las mamas:** Se debe registrar si existen bultos o masas a nivel de la mama, areolas y pezón.
- **Inspección:** evidenciar signos de alteración en la composición natural de la mama, si existe ulceración del pezón, cicatrices, color (eritema), “piel de naranja”, inflamación, retracción de la piel, inversión del pezón.
- **Palpación:** revisión por franjas verticales en movimientos circulares, en un tiempo de 3 minutos por mama, desde clavícula hasta el surco inframamario, y de la línea media esternal hasta la línea media axilar. Documentar tamaño, forma, consistencia, movilidad y textura. Si se evidencian signos de dolor, detallar la antigüedad, localización, irradiación, características (dolor espontáneo o a la palpación), intensidad, agravantes y atenuantes, síntomas acompañantes (fiebre, secreción por el pezón). Si se evidencia una masa tumoral, preguntar por duración, cambios, síntomas acompañantes.
- **Secreción por el pezón:** coloración (sanguinolenta, acuosa), olor, ubicación (unilateral, bilateral, afecta un solo ducto).
- **Adenopatías:** esta evaluación se realiza en los ganglios linfáticos de la axila y las fosas supraclavicular e infraclavicular [\(29\)](#).

9.2. Screening

Las modalidades de detección del CM incluyen autoexamen de las mamas (BSE), mamografía de detección y examen clínico de las mamas . La eficacia de cada una de estas estrategias se debe considerar la disponibilidad de los recursos y la necesidad de la población, que también determina el objetivo principal de un programa de detección. El método de detección precoz más económico es la BSE porque no requiere tecnología avanzada ni intervención médica. No obstante, los ensayos aleatorizados no han mostrado una mejora en la mortalidad por CM, lo que sugiere que esta modalidad solo debe alentar

como parte de los programas de concientización y no para disminuir la mortalidad, principalmente en mujeres a partir de los 40 años [\(30,31\)](#).

9.3. Técnicas de imagen

La mamografía es conocida como un método eficaz para el cribado en pacientes femeninas con cáncer de mamá y está asociada con varias ventajas como la alta susceptibilidad y pormenorizar, bajo costo y bien tolerada, reduciendo la mortalidad en un 19%. Además de las diversas preeminencias de la mamografía, existen ciertas condiciones asociadas en el uso de este método, como la aflicción y la agitación, las fraudulentas alarmas y los peligros de radiación, se sugiere a todas las mujeres mayores de 40 años, en el caso de presentar factores de riesgo se puede realizar a temprana edad [\(32\)](#).

Los ultrasonidos son otras de las principales técnicas de imagen que se conocen como un método eficaz para poder realizar un buen diagnóstico y monitoreo al tratamiento del cáncer de mama. La ecografía está asociada a varias ventajas (p. ej., no utiliza radiación ionizante y alta sensibilidad), que la han convertido en una potente herramienta para la detección de tumores en población de mujeres tanto embarazadas, lactantes y jóvenes. [\(32\)](#).

La resonancia magnética se encuentra como otras herramientas de diagnóstico importantes para el cáncer de mama. Esta técnica podría determinar la respuesta a la terapia, es decir el seguimiento, evaluación de la metástasis, estudio morfológico del tumor y se lo realiza a niños y mujeres embarazadas. [\(32\)](#).

Por otro lado, el uso de agentes de contraste podría mejorar la calidad y el seguimiento de los procesos moleculares a nivel celular y molecular de la región bajo evaluación. Las estructuras basadas en gadolinio y yodo se conocen como agentes de contraste comunes que podrían usarse para MRI y mamografía (rayos X), respectivamente. PET y SPECT son técnicas de imagen utilizadas para el diagnóstico del cáncer de mama. La técnica PET utiliza

isótopos radiactivos que emiten positrones (^{18}F , ^{15}O , ^{13}N y ^{11}C), mientras que la técnica SPECT utiliza isótopos que emiten fotones gamma, incluidos $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I o ^{125}I muy útiles en la evaluación de las metástasis (32).

9.4. Biomarcadores

El uso de diversos biomarcadores es importante para el diagnóstico y seguimiento de pacientes constituyéndose en un factor pronóstico de la enfermedad, estos son: el antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario (CEA), *preHer2*, *receptor de estrógenos* y *Ki67*, *ARNm* (*ER α* , *ER β* y *ERR γ*), *enzimas* (*CEA* y *TSGF*) y *microARN* (*miR-21*, *miR-10b*, *miR-155* y *miR-145*)' (33).

Los microARN (miARN) o pequeños ARN no codificantes, están involucrados en la regulación de varios genes en la etapa postranscripcional. Estas moléculas actúan como reguladores epigenéticos, desempeñando papeles clave en procesos biológicos tanto en el desarrollo, la diferenciación, la angiogénesis, y el crecimiento. Se ha demostrado que la desregulación de los miARN está asociada con el desarrollo y la progresión de otras enfermedades, como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, los accidentes cerebrovasculares y la diabetes (33).

Los exosomas son otros candidatos que podrían emplearse como biomarcadores diagnósticos y terapéuticos para el seguimiento y la detección de pacientes con cáncer de mama. Los exosomas se conocen como nanovehículos biológicos que podrían transferir una variedad de señales celulares y moleculares a las células receptoras. Estas señales tienen un papel importante en varios eventos fisiológicos. Estas moléculas transfieren sus señales dirigiendo sus cargas (es decir, proteínas, ARNm y miARN) a las células receptoras. Conjuntamente, Developmental Endothelial Locus-1 (Del-1) es una de las proteínas importantes involucradas en el cáncer, y puede usarse como biomarcador específico (33).

9.5. Cáncer de mama metastásico

Los pacientes con CMM recién diagnosticado o periódico deben someterse a un procedimiento de extracción / biopsia, si es recomendable, para constatar la histología y determinación de los receptores de progesterona (PgR) y estrógenos (ER), además de las condiciones del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Las biopsias de metástasis óseas, debe impedirse dada la probabilidad, debido a las barreras técnicas de localización de biomarcadores en tejido descalcificado. Por otro lado, se puede encontrar diferencias fundamentales en el estado de ER/PgR y HER2 entre el tumor primario y la reincidencia, se ignora qué propiedades biológicas que deberían proporcionar la toma de resoluciones para el tratamiento (34).

Pacientes con cáncer de mama metastásico recién diagnosticado o recurrente

Biopsia de lesión metastásica para confirmar el diagnóstico.

Pacientes con tumores TNBC

Reevaluar biomarcadores ER, PgR, HER2 [ESCAT I-A] y D ab

Todos los pacientes

Pacientes con tumores ER+/HER2

PD-L1 por IHC [ESCAT I-A] gBRCAM [ESCAT I-A] (evaluación PALB2 opcional [ESCAT II-A])

Estado de mutación de PIK3CA [ESCAT I-A] gBRCAM [ESCAT I-A] (evaluación de PALB2 opcional [ESCAT II-A]) b

Evaluaciones solo donde estén disponibles las terapias correspondientes: MSI [ESCAT I-C], TMB, NTRK [ESCAT I-C]

Evaluaciones opcionales con potencial para guiar el tratamiento: ESR1 (en tumores ER+/HER2- si se considera una terapia adicional basada en AI) [ESCAT II-A], mutaciones somáticas de BRCA [ESCAT II-A], estado bajo de HER2 por IHC [ESCAT II-B]

Estadificación: historia y exploración física, hematología, bioquímica, marcadores tumorales, TC de tórax y abdomen y gammagrafía ósea (o PET-TC), imágenes cerebrales (pacientes sintomáticos o según subtipo si la presencia de metástasis en el SNC alterará la elección de la terapia)

Figura 4. Estudio diagnóstico y estadificación del CMM.

Fuente:Gennari A, André F, Barrios CH, et al. Estudio diagnóstico y estadificación del CMM. [Fotografía]. European Society for Medical Oncology (Guía ESMO),2021. Fotografía: a color. [\(34\)](#).

La resolución debe tomar en consideración las propiedades biológicas al inicio del análisis de la enfermedad, el nivel de heterogeneidad o igualdad de biomarcadores, así como el tipo de tratamiento obtenido que logra incitar una recopilación de clones persistentes a una terapia guiada específica y el cuidado de la enfermedad. Se debe considerar el uso de terapia ET o anti-HER2 cuando ER/PgR o HER2 son positivos en al menos una biopsia, independientemente del momento.

Se debe considerar para los pacientes el uso de quimioterapia (ChT), con o sin terapia con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) de acuerdo con la situación del ligando 1 de muerte programada (PD-L1), o terapias dirigidas como anticuerpos conjugados cuerpo-fármaco (ADC) con cáncer de mama metastásico triple negativo (mTNBC) [\(34,35\)](#).

10. TRATAMIENTO

Adyuvancia: esta terapia se administra después de una cirugía primaria para que sea considerado como un tratamiento la paciente tiene que contar con los siguiente:

- Estadios tempranos (estadios I y II)
- Estadios avanzados (estadio III y algunos casos de estadio II)
- Cáncer de mama HER2 positivo y Cáncer de mama triple negativo

Neoadyuvancia: para poder optar por este tratamiento los pacientes tiene que tener las siguientes condiciones:

- Tumor de tamaño grande (>5 cm)²;
- Contar con ganglios linfáticos axilares + como es el;HER-2-positivo ³;
Triple negativo ³.

Quirúrgico: es uno de los tratamientos importantes para el CM y se utiliza en pacientes con cáncer de mama cuando cuenta con lo siguiente:

- Tumores en estadio inicial (estadios 0, I y II): se realiza la Tumorectomía (cirugía conservadora de la mama) y Mastectomía:
- Tumores en estadios avanzados (estadio III y IV)

Terapia hormonal: este tipo de terapia es viable para diversas poblaciones entre ellas en pacientes que no son competentes para procedimientos quimioterápicos, pacientes que no están en las condiciones disponibles de operarlos de manera temporal, y pacientes que no dependen de hormonas que no requieren cirugía.

I. Pueden ser tratadas con inhibidores de CDK4/6.

II. Si el tratamiento es eficaz y permisible, puede subsistir hasta 6 meses.

Ganglio centinela y sin ganglio centinela

Ganglio linfático centinela: se considera a pacientes con alto riesgo. Entre sus factores están los siguientes:

I. Masa primaria en el cuadrante medial

II. Receptor hormonal negativo

III. Trombosis venosa profunda idiopática

III. Suele presentarse en edad joven

Sin ganglio centinela: no influye desfavorablemente en el tratamiento

I. Se beneficia mediante tratamiento de radioterapia.

Radioterapia: Es recomendable a pacientes después tratamientos quimioterápicos adyuvantes. Cuenta con diversos factores:

I. Fracciones habituales de 50 Gy/25 continuadas con refuerzo del lecho tumoral de 10 a 16 Gy/5 a 8 veces.

II. Hiperfracción de 40 a 42,5 Gy/15 a 16 fracciones.

Cirugía

Hay dos tipos principales de procedimientos quirúrgicos que permiten la extirpación de los tejidos cancerosos del seno y estos incluyen (1) cirugía conservadora del seno (BCS) y (2) mastectomía, también llamada mastectomía parcial/segmentaria, lumpectomía, escisión local amplia o cuadrantectomía, [\(36,37,38,39\)](#).

La extirpación de los ganglios linfáticos afectados implica la biopsia, exámenes al ganglio linfático centinela (SLNB) y la disección del ganglio linfático axilar (ALND). Aunque la BCS parece ser mucho más beneficiosa para las pacientes, las que fueron tratadas con esta técnica a menudo muestran una tendencia a una mayor necesidad de una mastectomía completa. Sin embargo, el uso de BCS se relaciona principalmente con resultados estéticos significativamente mejores, menor carga psicológica del paciente y menor número de complicaciones postoperatorias.

Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento sistémico y puede ser neoadyuvante o adyuvante. Se utiliza como neoadyuvante en los cánceres de mama progresivos, inflamatorios y disminuir tumores grandes con mal pronóstico [\(36\)](#).

Aunque este tratamiento se considera eficaz, su uso muy a menudo provoca varios efectos secundarios, como pérdida parcial o total del cabello,

ulceraciones a nivel bucal, náuseas y emesis, problemas intestinales, debilidad y cansancio, sistema inmunológico deprimido ocasionando infecciones frecuentes, supresión de la médula ósea, combinado con leucopenia, anemia, moretones más fáciles o sangrado; otros efectos secundarios menos frecuentes incluyen cardiomiopatía, neuropatía, síndrome mano-pie, deterioro de las funciones mentales. En mujeres más jóvenes, también pueden aparecer interrupciones del ciclo menstrual y problemas de fertilidad.

Radioterapia

La radioterapia es el tratamiento local, generalmente administrado después de la cirugía y/o la quimioterapia. Se realiza para garantizar que todas las células cancerosas permanezcan destruidas, minimizando la posibilidad de recurrencia del cáncer de mama. Además, la radioterapia es favorable en el caso de cáncer de mama metastásico o irresecable en donde se incluye varias técnicas, las más comunes son la radioterapia mamaria (siempre aplicada después de la BC), la radioterapia de la pared torácica (generalmente después de la mastectomía) y el "bosque de mama" (un refuerzo de radioterapia de dosis alta en el lugar del lecho tumoral como complemento de la radioterapia mamaria después de la BCS) [\(36\)](#).

Con respecto a la radioterapia mamaria específicamente, se distinguen varios tipos, entre ellos la braquiterapia que se refiere a la radiación interna del área a tratar, radioterapia conformada 3D y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). La radioterapia aplicada presenta efectos secundarios en pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento, entre ellos tenemos la irritación, oscurecimiento de la piel, fatiga y linfedema por la exposición a altos niveles de radiación. No obstante, la radioterapia presenta una relación significativa con el aumento de las tasas de supervivencia en pacientes con este carcinoma y una reducción de riesgo de recurrencia.

Terapia endocrina (hormonal)

Se puede usar como terapia acompañante, se ha encontrado que posee eficacia en pacientes con cáncer de mama. La expresión del marcador ER es frecuente en este tipo de pacientes. Obteniendo como resultado bajos niveles de estrógeno. Los fármacos que inhiben el ER se encuentran los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y degradadores selectivos de los receptores de estrógeno. Los fármacos reducen los niveles de estrógeno ya que son inhibidores de la aromatasa. [\(36,40\)](#).

Las mujeres que se encuentran en la etapa pre menopáusica, poseen como característica la supresión ovárica provocada por la ovariectomía. Se ha comprobado que los fármacos análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante son valiosos para reducir los niveles de estrógeno. No obstante, se ha registrado que el 50 % de los cánceres de mama con receptores hormonales positivos se tornan ineficaces a la terapia hormonal. En base a lo expuesto, se recomienda utilizar doble terapia con la finalidad de reducir la tasa de mortalidad. [\(36,40\)](#).

Terapia biológica

La terapia biológica (terapia dirigida) se puede proporcionar en cada etapa de la terapia mamaria, ya sea como terapia antes de la cirugía y después de la cirugía. La terapia biológica es muy frecuente en pacientes con CM HER2 positivo; los medicamentos principales incluyen: pertuzumab, trastuzumab deruxtecan, lapatinib y neratinib. Además, la eficacia de los inhibidores de la angiogénesis, como un anticuerpo anti-VEGF monoclonal humanizado recombinante (rhuMAb VEGF) o bevacizumab, se investiga continuamente [\(36,41\)](#).

11. CONCLUSIÓN

Esta revisión tiene como propósito resumir y actualizar la información actual acerca del carcinoma de mama, enfocándose en la epidemiología actual, los factores que aumentan de riesgo, la clasificación, los biomarcadores utilizados para predecir el pronóstico y las opciones de tratamiento disponibles. En las últimas décadas, ha existido un aumento notable en los casos y mortalidad relacionados con el cáncer de mama. Por lo tanto, es importante tomar en cuenta los factores de riesgo que se pueden modificar con el fin de disminuir la mortalidad de cáncer de manera inmediata implementando medidas preventivas más eficaces. Entre las pruebas de detección más importantes y capacitadas para identificar el cáncer de mama en etapas tempranas se encuentra la mamografía y la ecografía. La investigación en curso sobre biomarcadores, pronósticos y posibles objetivos bioterapéuticos ha contribuido significativamente en la mejora de la gestión y los resultados clínicos de las personas que padecen de esta patología.

El carcinoma mamario es un trastorno de naturaleza compleja que representa la segunda causa más común de muerte en mujeres con cáncer de mama. Diversas investigaciones han indicado que varios factores, tanto genéticos como ambientales pueden estar involucrados en el inicio y la progresión. Se puede clasificar según el punto de vista histológico y molecular. El diagnóstico de pacientes con cáncer de mama temprano es uno de los aspectos importantes del tratamiento.

Diversas técnicas de imagen, como la mamografía, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada y tomografía computarizada por emisión de fotón único han demostrado su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de la afección. Además, el uso de biomarcadores bioquímicos, como proteínas, ADN, ARNm, microARN y exosomas, ha surgido como nuevas herramientas tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. El manejo del carcinoma mamario es complejo e

implica una combinación de diferentes modalidades, que incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal o terapias biológicas administradas según el estadio.

12. REFERENCIAS

1. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Kumar V, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. Biomed Research International. [internet] 2022. [citado 15 de junio de 2023];2022:9605439. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9038417/pdf/BMRI2022-9605439.pdf>.
2. Sharma R. Global, regional, national burden of breast cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018. Breast Cancer Res Treat. [internet] 2021. [citado 15 de junio de 2023];187(2):557-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9038417/pdf/BMRI2022-9605439.pdf>
3. Jung S, Jung K, Ha J, Won Y, et al. Different Patterns of Conditional Survival of Breast Cancer Patients by Age and Histologic Types: Evidence from the Korean Nationwide Registry. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. [internet] 2019. [citado 15 de junio de 2023];28(7):1169-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515396/>
4. Coughlin S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. [Internet] 2019 [Citado 15 de junio de 2023]; p. 9-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456177/>
5. Zavala V, Serrano S, Dutil J, Fejerman L, et al. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. Genes. [Internet] 2019 [Citado 15 de junio de 2023];10(2):153. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781715/>

6. Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez E, Muñoz-Lozano J, Unger-Saldaña K. Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. *Ecancermedicalscience*. [Internet] 2019 [Citado 15 de junio de 2023];13:894. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792811/>
7. Alvarado-Cabrero I, Doimi F, Ortega V, de Oliveira Lima JT, Torres R, Torregrosa L. Recommendations for streamlining precision medicine in breast cancer care in Latin America. *Cáncer Rep (Hoboken)*. [Internet] 2021 [Citado 15 de junio de 2023];4(6):e1400. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33939336/>
8. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *BrJ Radiol*. [Internet] 2022 [Citado el 15 de junio de 2023];95(1130):20211033. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34905391/>
9. Bennett J, Kontis V, Mathers C, et al. NCD Countdown 2030: pathways to achieving Sustainable Development Goal target 3.4. *Lancet*, [Internet] 2020 [Citado el 15 de junio de 2023];396(10255):918–934. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7470795/>
10. Cathcart-Rake E, Ruddy K, Bleyer A, Johnson R. Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years. *JCO Oncol Pract*. [Internet] 2021 [Citado el 15 de junio de 2023];17(6):305-313. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348566/>

11. Li N, Deng Y, Zhou L, et al. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Journal of Hematology & Oncology*. [Internet] 2019 [citado el 15 de junio de 2023];12(1):140. Disponible en: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0828-0/>
12. Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Res Int*. [Internet] 2022 [citado el 15 de junio de 2023];2022:9605439. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2022/9605439/>
13. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. [Internet] 2018 [Citado el 15 de junio de 2023];5(2):77-106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348566/>
14. Iacoviello L, Bonaccio M, de Gaetano G, Donati MB. Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the «common soil» hypothesis. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2021 [Citado el 15 de junio de 2023];72:4-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6147049/>
15. Anestis A, Zoi I, Papavassiliou AG, Karamouzis MV. Androgen Receptor in Breast Cancer—Clinical and Preclinical Research Insights. *Molecules* [Internet]. 2020 [Citado el 15 de junio de 2023];25(2):358. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087245/>

16. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer* (Dove Med Press) [Internet]. 2019 [Citado el 15 de junio de 2023];11:151-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952272/>
17. Arceo-Martínez MT, López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A, Palomera-Sanchez Z. Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. *Mexican Journal of Oncology* [Internet]. 2021 [Citado 15 de junio de 2023];20(3). Disponible en: https://www.gamomeo.com/frame_eng.php?id=266
18. Houghton S, Hankinson S. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. mayo de 2021 [Citado 15 de junio de 2023];30(5):822-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8104131/>
19. Lin C, Yap Y, Lee K, Im S, Naito Y, Yeo W, et al. Contrasting Epidemiology and Clinicopathology of Female Breast Cancer in Asians vs the US Population. *Instituto Nacional del Cáncer J.* [Internet] 2019 [Citado 15 de junio de 2023] ;111(12):1298-306. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6910158/>
20. Coello C, Betancourt L, Velandia C, Romero G. et al. Cáncer de mama en ancianas. Factores Pronósticos y Tratamiento. *Redalyc.org* [Internet]. 2019 [Citado el 15 de junio de 2023];31(2):103-11. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375658206004/html/>
21. Advani S, Zhu W, Demb J, Sprague B, Onega T, Henderson L, et al. Association of Breast Density With Breast Cancer Risk Among Women Aged 65 Years or Older by Age Group and Body Mass Index. *JAMA Netw Open.* [Internet] 2 de agosto de 2021 [Citado el 15 de junio de 2023] ;4(8):e2122810. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34436608/>

22. Argolo D, Hudis C, Iyengar N. The Impact of Obesity on Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. [Internet] 2018 [Citado el 15 de junio de 2023];20(6):47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30919143/>
23. Johnson R, Litton J, Ruddy K, Bleyer A, et al Breast cancer in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer* [Internet] 2018. [Citado el 15 de junio de 2023];65(12):e27397. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156052/>
24. Cserni G. Histological type and typing of breast carcinomas and the who classification changes over time. *Pathologica*. [Internet] 2020. [Citado el 15 de junio de 2023];112(1):25–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32202537/>
25. Budzik M, Patera J, Sobol M, Czerw A, Deptała A, Badoher invasive breast cancer types. *Breast*. [Internet] 2019. [Citado el 15 de junio de 2023]; 43:135-141. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553188/>
26. García M, Pareja Á, López N, Rodríguez J, et al. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. *Rev Senol Patol Mamar* [Internet] 2021. [Citado el 15 de junio de 2023];(100352):100352. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-avance-resumen-cancer-mama-nueva-clasificacion-molecular-S0214158221000542>
27. Al-Thoubaity F. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet] 2020. [Citado el 15 de junio de 2023];49:44-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890196>

28. Organización Mundial de la Salud. Detección temprana: fisiología de mama y exploración clínica de las mamas. Organización Panamericana de la Salud [Internet] 2015 [Citado el 15 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/fisiologia-de-la-mama.pdf>
29. Arias E, Múnder N, Arias M. Adenopatía axilar metastásica a causa de cáncer primario oculto de mama. MEDISAN [Internet] abril de 2019 [Citado el 15 de junio de 2023];23(2):332-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192019000200332&lng=es&nrm=iso&tlng=es
30. Rivera F, León R. Delays in Breast Cancer Detection and Treatment in Developing Countries. Breast Cancer: Basic and Clinical Research [Internet] 8 de enero de 2018 [Citado el 15 de junio de 2023];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802601/>
31. Pons A, Marzo M, Cruz I, Galindo G, Hernández M, Rué M. Avances hacia el cribado personalizado del cáncer de mama: el papel de la Atención Primaria. Aten Primaria [Internet] mayo de 2022 [Citado el 15 de junio de 2023];54(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9061619/>
32. Jafari S, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. Journal of Cellular Physiology [Internet] 2018 [Citado el 15 de junio de 2023];233(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219189/>

33. Barzaman K, Karami J, Zarei Z, Hosseinzadeh A, Kazemi MH, Moradi-Kalbolandi S, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. [Internet] julio de 2020 [Citado el 15 de junio de 2023];84:106535. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361569/>
34. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology*. [Internet] 1 de diciembre de 2021 [Citado el 15 de junio de 2023];32(12):1475-95. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext#secsectitle0020](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext#secsectitle0020)
35. Malvasio S, Schiavone A, Camejo N, Castillo C, Artagaveytia N, Di Matteo C, et al. Características clínico-patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes. *Revista Médica del Uruguay*. [Internet] junio de 2017 [Citado el 15 de junio de 2023];33(2):17-39. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v33n2/1688-0390-rmu-33-02-00017.pdf>
36. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel)*. [Internet] 25 de agosto de 2021 [Citado el 15 de junio de 2023];13(17):4287. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503097/>

37. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Rev. Curr Oncol Rep. [Internet] 2019 [Citado el 15 de junio de 2023];21(5):41. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-019-0787-1>
38. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler I, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Lancet Oncol.[Internet] julio de 2021 [Citado el 15 de junio de 2023];22(7):e327-40. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30741-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30741-5/fulltext)
39. Cathcart-Rake E, Ruddy K, Bleyer A, Johnson R. Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years. JCO Oncol Pract. [Internet] 2021 [Citado el 15 de junio de 2023];17(6):305-313. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449828/>
40. Guerra L, Orihuela D, Soto E, Chávarri Y. Historia de los receptores hormonales y de la terapia hormonal en cáncer de mama. Medicina [Internet] 20 de abril de 2021[Citado el 15 de junio de 2023];43(1):189-207. Disponible en: <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/1594>
41. Waks A, Winer E. Breast Cancer Treatment: A Review. JAMA. [Internet] 2019 [Citado el 15 de junio de 2023];321(3):288-300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30667505/>