



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“CÁNCER DE MAMA. ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA
HISTOPATOLÓGICA Y MOLECULAR”**

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

AUTOR: GERMANIA ELIZABETH CHICAIZA JÁCOME

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO PACHECO MERCHÁN

CUENCA – ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“CÁNCER DE MAMA. ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA
HISTOPATOLÓGICA Y MOLECULAR”**

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

AUTOR: GERMANIA ELIZABETH CHICAIZA JÁCOME

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO PACHECO MERCHÁN

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Germania Elizabeth Chicaiza Jácome portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0503852675**. Declaro ser el autor de la obra: "**CÁNCER DE MAMA. ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA HISTOPATOLÓGICA Y MOLECULAR.**", 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, 29 de noviembre de 2022.




Germania Elizabeth Chicaiza Jácome

C.I. 0503852675

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“CÁNCER DE MAMA. ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA HISTOPATOLÓGICA Y MOLECULAR. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, realizado por **GERMANIA ELIZABETH CHICAIZA JÁCOME** con documento de identidad **No. 0503852675**, 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, 29 de noviembre de 2022



DR. JUAN PABLO PACHECO MERCHÁN
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A Dios por brindarme la vida, salud, y sus dones para lograr cada uno de los objetivos que eh propuesto a lo largo de mi vida y de mi carrera universitaria.

A mis padres Eduardo Chicaiza y María Jacome, a mis hermanos Fabian Chicaiza, Jimena Chicaiza, a mi cuñada Tania Huaita, por su apoyo incondicional, por su cariño, comprensión, en todo momento y quienes a pesar de todas las adversidades que se han presentado, han sido un pilar fundamental a lo largo de toda mi formación, ya que sin su apoyo no habría sido posible todo lo que he logrado hasta el día de hoy.

A mis familiares y amigos en general que, me han brindado su apoyo, su comprensión, y por haber formado parte importante durante mi formación académica.

A mis docentes, Dr. Juan Pablo Pacheco, Dr. Freddy Cárdenas, Dra. María Isabel León, por su apoyo, paciencia, por brindarme su conocimiento a lo largo de la realización de este trabajo.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por brindarme salud, inteligencia y vida, por la oportunidad de realizar las metas que me he propuesto hasta el día de hoy, a mis padres Eduardo Chicaiza y María Jacome, a mis hermanos Fabian Chicaiza, Jimena Chicaiza, a mi cuñada Tania Huaita, por su apoyo incondicional, paciencia, consejos, confianza, por ser el pilar fundamental a lo largo de mi vida, por apoyarme en mis momentos más difíciles, y sobre todo en mi formación académica, ya que sin su ayuda no hubiera sido posible nada de lo que he logrado hasta el día de hoy.

A mis familiares y amigos, por estar presentes siempre, con su apoyo, confianza y comprensión a lo largo de mi vida y mi formación académica.

Un agradecimiento especial al Dr. Juan Pablo Pacheco, por haberme guiado como tutor y asesor de este trabajo de titulación, quien, gracias a su apoyo, conocimientos y paciencia, me ayudo en la realización de este trabajo, ya que sin su apoyo no habría sido posible llevar a cabo la realización del mismo.

A mis pares revisores, Dr. Freddy Cárdenas, Dra. María Isabel León, quienes me ayudaron con su conocimiento y recomendaciones, para lograr la realización de este trabajo de titulación.

RESUMEN

ANTECEDENTES: el cáncer de mama (CM) es una de las formas neoplásicas que ha ido en aumento en todo el mundo y que tiene amplia influencia en la mortalidad y morbilidad de la población general.

OBJETIVO GENERAL: recopilar información actualizada referente al Cáncer de Mama, actualización diagnóstica histopatológico y molecular.

METODOLOGÍA: revisión bibliográfica. Se incluyeron estudios con texto completo, en idioma inglés y español, publicados desde el año 2017 y categorizados según el portal Scimago en cuartil 1 a 4, con diseños metodológicos transversales, correlacionales, explicativos, descriptivos, retrospectivos y prospectivos. La revisión de información se realizó en bases electrónicas como: Pubmed, Scopus, Medline, Cochrane, Scielo y LILACS. Se aplicaron descriptores en ciencias de la salud en español e inglés, además para limitar la búsqueda de información se usaron buscadores booleanos (and, or o not). La información fue consolidada en tablas personalizadas.

RESULTADOS: el carcinoma ductal fue el tipo histológico más común con valores que fluctuaron entre el 74,7% al 96%; según inmunohistoquímica y expresión genética, el Luminal A se idéntico como el más frecuente, mostrando valores porcentuales entre 31,6% al 70,7%. Según al Sistema de Estadificación del American Joint Committee on Cáncer (AJCC), se constató que los estadios clínicos I y IIA, considerados como estadios tempranos, fueron altamente prevalentes.

CONCLUSIONES: la clasificación histológica y molecular del CM, mostró que el carcinoma ductal y el luminal A, fueron los más frecuentes; en cuanto a la etapificación predominaron el I y IIA.

PALABRAS CLAVE: neoplasias de mama, carcinoma de mama, diagnóstico, clasificación.

ABSTRACT

BACKGROUND: Breast cancer (BC) is one of the neoplastic forms of cancer that has grown worldwide and has a major influence on mortality and morbidity among the overall population.

GENERAL OBJECTIVE: Collect current data on breast cancer, histopathological and molecular diagnostic up to date.

METHODOLOGY: Bibliographical review. Full-text studies were included, in both English and Spanish, published since 2017 and classified according to the Scimago portal in quartiles 1 to 4, with cross-sectional, correlational, explanatory, descriptive, retrospective, and prospective methodological designs. The data review was done in the following online databases: PubMed, Scopus, Medline, Cochrane, SCIELO, and LILACS. Health sciences descriptors in Spanish and English were used, and Boolean search engines (and, or, or not) were applied to narrow the data search. The data were summarized in customized tables.

RESULTS: Ductal carcinoma was the most common histological type, with values ranging from 74.7% to 96%; according to immunohistochemistry and gene expression, Luminal A was the most frequent, showing percentage values ranging from 31.6% to 70.7%. According to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System, clinical stages I and IIA, considered as early stages, were highly prevalent.

CONCLUSIONS: The histological and molecular classification of BC showed that ductal carcinoma and luminal carcinoma A were the most frequent; in terms of staging, I and IIA were predominant.

KEYWORDS: breast neoplasms, breast carcinoma, diagnosis, classification.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
3. JUSTIFICACIÓN.....	3
4. MARCO TEÓRICO	5
4.1. Concepto.....	5
4.2. Factores de riesgo.....	5
4.3. Manifestaciones clínicas	6
4.4. Clasificación histológica del cáncer de mama.....	6
4.5. Clasificación molecular del cáncer de mama según histoquímica y expresión genética.....	7
4.6. Estadios del cáncer de mama.....	9
5. OBJETIVOS.....	14
5.1. Objetivo general:	14
5.2. Objetivos específicos:	14
6. METODOLOGÍA	15
6.1. Tipo de estudio: revisión bibliográfica.	15
6.2. Criterios de elegibilidad:.....	15
6.3. Criterios de exclusión:.....	15
6.4. Fuentes de información:.....	15
6.5. Estrategia de búsqueda:	15
6.6. Proceso de selección, extracción y recopilación de datos:	15
6.7. Lista de datos:.....	15
6.8. Consolidación y síntesis de resultados:	16
6.9. Financiamiento: autofinanciando por la autora.....	16
6.10. Conflicto de interés:	16
7. RESULTADOS	17
7.1. Tipos histológicos más frecuentes del cáncer de mama.....	17
7.2. Tipo molecular del cáncer de mama según inmunohistoquímica y expresión genética.....	20
7.3. Estadios clínicos del cáncer de mama.....	24
8. DISCUSIÓN.....	28

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	32
9.1. Conclusiones.....	32
9.2. Recomendaciones.....	32
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
11. ANEXOS	43

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una neoplasia heterogénea que afecta comúnmente a mujeres (1,2). Sugiriéndose que los mecanismos o factores de activación de este cáncer, están relacionados con una enfermedad tipo clonal ya sea por mutación adquirida o por línea germinal, que genera una transformación significativa en la estructura anatómica del parénquima de la mama o en los elementos de soporte (3–5).

El CM tiene distintos fenotipos histológicos, clínicos y moleculares, no obstante, dada su compleja variabilidad, los sistemas tradicionales de clasificación utilizados en la clínica parecen insuficientes para visibilizar la heterogeneidad biológica de esta neoplasia (6,7). En este contexto, dado el desmesurado avance tecnológico, la dualidad diagnóstica de la histopatología y la expresión genética, ha impactado positivamente en la comprensión biológica del CM (8).

En la actualidad, en la práctica clínica el pronóstico del CM no está relacionado únicamente con la extensión anatómica de esta neoplasia, sino que además está estrechamente relacionado con ciertas características biológicas atribuidas al comportamiento intrínseco del tumor, donde la expresión de los receptores hormonales de estrógenos y/o progesterona, HER 2, estadio o clasificación histológica, permite la diferenciación de los subtipos de CM, como los luminales A y B, HER 2 o Triple negativo, cada uno de ellos difiere en su tratamiento y pronóstico (9).

Epidemiológicamente a nivel mundial las cifras por CM son alarmantes, y Ecuador no escapa de esta realidad, pues según estadísticas del año 2018, hubo 28.058 casos nuevos de cáncer, siendo CM en mujeres el más incidente con 2787 casos o el 18.2% (10), por su parte según el Instituto de Estadísticas y Censos (INEC), en el año 2020, la neoplasia de mama ocupó el décimo séptimo puesto en la lista de las causas generales de muerte en mujeres, y de los 746 fallecimientos por neoplasias malignas de la mama 736 fueron mujeres (11).

De cualquier forma, la enorme repercusión de esta neoplasia no solo en la mortalidad sino también en la morbilidad y en la calidad de vida, justifican de sobremanera la suma de esfuerzos no solo para su prevención, sino también

diagnóstico y manejo oportuno, y si fueran necesarios también cuidados paliativos.

Por lo expuesto, mediante este trabajo se pretende realizar una revisión bibliográfica de diversas fuentes sobre el diagnóstico histopatológico y molecular del CM, como una manera de contribuir con información actualizada sobre dicha problemática.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una neoplasia muy frecuente a nivel mundial, según lo estimado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2020, más de 2.2 millones de personas fueron diagnosticadas con esta patología. Mostrando grandes disparidades entre países con elevados ingresos económicos en comparación con las naciones de bajos o mediados recursos (12).

En el año 2020, cerca de 685.000 mujeres fallecieron como consecuencia de esta enfermedad, y pese a la notable reducción de las muertes por CM entre la década de los 80 y los tiempos actuales en alrededor del 40% en países con elevados ingresos económicos, sin embargo, este fenómeno no se ve reflejado en las naciones pobres, pues en estas áreas aún se requiere impulsar programas organizados de tamizajes, diagnósticos y tratamientos oportunos en CM (12).

Aunque cerca del 50% de casos de CM la padecen mujeres que no presentan ningún factor de riesgo identificable (12), excepto el hecho de ser mujer y tener una edad mayor de 40 años; además se han asociado otros determinantes que revisten especial interés como: la obesidad, antecedentes familiares, historial de exposición de radiación, hábitos tóxicos como el consumo de tabaco y la terapia de reemplazo hormonal post menopausia (13–17).

Uno de los principales desafíos descritos en la literatura biomédica respecto al CM se enfoca en la supervivencia de las mujeres que padecen esta neoplasia, pues al menos cinco años después del diagnóstico es superior al 90% en países desarrollados y del 66% en India y 40% en Sudáfrica (12). Estas grandes diferencias geográficas y económicas, se sustentan en su adecuada y oportuna detección y tratamiento, ya que mientras más prematuro es el

diagnóstico mejor serán los resultados, el pronóstico y la supervivencia (18–22).

En el Ecuador, el CM es sin duda una preocupación de salud pública, por ello el estado está obligado a emprender esfuerzos mancomunados que permitan una adecuada atención a mujeres que padecen estas neoplasias, bajo preceptos de calidad, eficacia y accesibilidad, que involucren avances tecnológicos y científicos en pro de mejorar el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, supervivencia y calidad de vida de las pacientes con CM.

Ante lo expuesto, y tomando en consideración la relevancia de la problemática planteada se ha formulado la siguiente pregunta de investigación ¿Qué información actualizada se dispone referente al Cáncer de Mama actualización diagnóstica histopatológico y molecular?

3. JUSTIFICACIÓN

Por su prevalencia, incidencia y las importantes repercusiones en la mortalidad y morbilidad, el cáncer de mama es una prioridad de investigación para el órgano rector de salud del Ecuador, por ello el estudio se sustenta en las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública, en el área de neoplasias y línea de mama.

La contribución académica de esta investigación se sustenta de manera primordial en la exposición y actualización de conocimientos respecto al diagnóstico de cáncer de mama, como un referente en el avance tecnológico de técnicas inmuno-histoquímicas y moleculares, puesto que la estadificación clínica suele presentar varias limitantes, y debido a que por consenso mientras más prematuro y certero es el diagnóstico de CM, mejores serán los resultados en supervivencia y pronóstico, resulta muy importante el abordaje la temática planteada.

Los principales beneficiarios serán los profesionales de la salud que tengan acceso a la información planteada en esta revisión bibliográfica, pues tendrán a la mano información actualizada y de calidad sobre el diagnóstico de CM e indirectamente resultarán beneficiados los pacientes atendidos por dichos galenos.

La información será difundida por las plataformas virtuales de la Universidad Católica de Cuenca, y se planteará una publicación en una revista indexada.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Concepto

El cáncer de mama se considera como un “proceso oncológico” en el que las células de la glándula mamaria degeneran y se convierten en tumorales que invaden el tejido circundante y provocan metástasis en diferentes zonas del cuerpo, esta enfermedad “clínica y biológicamente heterogénea” ocurre luego de la adolescencia como respuesta a la influencia estrogénica cíclica del ovario (23,24).

4.2. Factores de riesgo

- **Edad:** la senectud está asociada ineludiblemente con el cáncer de mama, ya que la mayor parte de mujeres diagnosticadas con esta enfermedad presentan edades mayores a los 55 años (25).
- **Terapia de reemplazo hormonal (TRH):** la terapia hormonal combinada posmenopáusica (estrógenos y progesterona) utilizada para aliviar los síntomas de esta etapa, aumenta el riesgo de cáncer de mama (25).
- **Menarquia precoz y menopausia tardía:** desencadenan una serie de trastornos a nivel hormonal provocando una mayor exposición estrogénica y provoca sensibilización de las células de la glándula mamaria a la carcinogénesis (26).
- **Nuliparidad:** presentar gestaciones a edades muy avanzadas y la nuliparidad, es un potencial factor de riesgo, debido a que no existe diferenciación irreversible de las células de la glándula mamaria por lo tanto son más propensas a la proliferación neoplásica, además la nuliparidad y con ello la falta de lactancia están asociadas y favorecen a los mecanismos de “éxtasis canaliculares e hipoplasias mamarias”, disminuyendo la producción de “prolactina sérica”, encargada de estimular la actividad hormonal estrogénica sobre la glándula mamaria provocando así mayor riesgo de cáncer de mama (27).
- **Antecedentes familiares de cáncer de mama:** antecedentes familiares en primer y segundo grado de consanguinidad aumenta las

probabilidades de cáncer de mama, además, aproximadamente en el 40% de los casos hereditarios son debido a mutaciones a nivel de los genes “BRCA1 Y BRCA2” que son heredados de manera autosómica dominante (28).

- **Sobrepeso u obesidad:** el sedentarismo y aumento de masa corporal, provoca una inflamación crónica de la glándula mamaria, disminuye la inmunidad antitumoral y ocasiona un aumento de los niveles de estrógeno y aromatasa, aumentando así el riesgo de cáncer de mama (29).

4.3. Manifestaciones clínicas

Nódulos de bordes irregulares a nivel axilar, secreción a nivel de pezón, a nivel de la piel cambios que incluyen: mamas enrojecidas, inflamación de una parte o toda la glándula mamaria, sensibilidad, engrosamiento de piel y venas tortuosas, engrosamiento y descamación de la piel de la mama (23).

4.4. Clasificación histológica del cáncer de mama

Los carcinomas se clasifican de acuerdo a la invasión del tejido en: carcinoma in situ y carcinoma infiltrante, el primero es una forma no invasiva de cáncer de mama siendo que se delimita a nivel de los lobulillos y conductos mamarios por lo tanto no existe infiltración a nivel de ganglios linfáticos, vasos sanguíneos y no existe metástasis. A su vez el carcinoma infiltrante provoca invasión de la membrana basal ocasionando metástasis, estos se clasifican en ductal y lobulillar (23,30).

- **Carcinoma lobulillar en situ:** se caracteriza por la multiplicación de células neoplásicas las cuales se limitan a nivel de los lobulillos mamarios (31).
- **Carcinoma ductal en situ:** se caracteriza por la multiplicación de células neoplásicas las cuales se limitan a nivel de los conductos mamarios (31).

- **Carcinoma lobulillar infiltrante:** se origina a nivel de los lobulillos mamarios, extendiéndose a diferentes partes del organismo, ocasionando metástasis (32).
- **Carcinoma ductal infiltrante:** es la variante histológica más frecuente del cáncer de mama, se origina a nivel de los conductos mamarios y al ser infiltrante provocan invasión por fuera de la membrana basal provocando metástasis a nivel de los ganglios linfáticos (32).
- **Carcinoma epidermoide:** constituye la neoplasia más rara de la glándula mamaria, con una prevalencia del “0,04% al 0,075%”, se encuentra formado por “células pavimentadas queratinizante que contienen inconstantemente elementos fusocelulares sarcomatoides” (33).
- **Carcinoma medular:** se considera un subtipo histológico poco frecuente, constituye alrededor del 3% al 5% del cáncer de mama, generalmente se presenta en mujeres con mutaciones a nivel del gen BRCA1, está constituido por células pobremente diferenciadas de estroma y con alta infiltración linfoide (34).
- **Tumores filoides:** consiste en una neoplasia de origen fibroso y epitelial, se encuentra localizado a nivel de tejido conectivo, fuera de los conductos y lobulillos mamarios, siendo así poco comunes, a su vez se clasifican en benignos en un 58%, borderline en un 12% y malignos en un 30%, generalmente se aprecian como un nódulo palpable redondeado o lobulado, de crecimiento acelerado (35).
- **Enfermedad de Paget de la mama:** es una forma poco común de presentación de cáncer de mama, constituye entre el 1% y 3% de neoplasias malignas, se caracteriza por células grandes de adenocarcinoma epidérmico las cuales son conocidas como células de Paget, dentro del epitelio escamosos del pezón, que se extienden a la areola y la piel adyacente (36).

4.5. Clasificación molecular del cáncer de mama según histoquímica y expresión genética.

La biología molecular del cáncer de mama inició su aplicabilidad allá por el año 2013, pues su importancia y funcionalidad partieron de la necesidad del análisis de la arquitectura genómica y la transcripción de 2000 neoplasias mamarias, pues la incorporación de subtipos moleculares se consideró de gran implicancia no solo como una clasificación complementaria tradicional y anatómica del cáncer de mama, sino también en su pronóstico en base a la expresión de biomarcadores, así como también en su tratamiento (37).

Considerando que las células neoplásicas de la glándula mamaria tienen receptores a nivel de la superficie, citoplasma y núcleo, la clasificación molecular se realiza por medio de técnicas de “inmunohistoquímica” en las cuales se emplea “inmunotinción” mediada por anticuerpos que al unirse a los antígenos específicos reacciona emitiendo luz en la superficie de la célula neoplásica, estos antígenos receptores son hormonales de estrógeno, progesterona y la proteína HER2 y el índice de proliferación celular (Ki67), debido a esto el cáncer de mama se clasifica de los siguientes subtipos (38).

- **Cáncer de mama Luminal A:** son tumores hormonossensibles presentan receptores de estrógeno, progesterona y ausencia del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), presentan baja expresión de genes relacionados con la proliferación celular, son de bajo grado, crecimiento lento y presentan el mejor pronóstico tanto para el tratamiento como para expectativa de vida (39).
- **Cáncer de mama Luminal B:** son tumores hormono sensibles, presentan receptores de estrógeno positivos y pueden tener receptores de progesterona negativos o incluir en su superficie al factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). También presentan alta expresión de genes relacionados con la proliferación celular que incluyen: antígeno nuclear Ki-67 y cinasa aurora A (AURKA), razón por la cual son de alto grado, crecimiento acelerado y peor pronóstico (39).
- **Cáncer de mama enriquecido con HER 2:** son tumores hormono sensibles intermedios, ya que no cuenta con receptores positivos tanto para estrógeno como progesterona, pero si para HER2, expresando

genes y proteínas relacionadas con la proliferación celular por lo tanto presentan un peor pronóstico tanto al tratamiento como a la expectativa de vida (40).

- **Cáncer de mama triple negativo (TNBC):** son tumores no hormono sensibles, que a su vez presentan elevada expresión de genes proliferativos, este tipo de cáncer se produce por mutaciones a nivel de la línea germinal BRCA1 Y BRCA2, por lo cual tiende a ser altamente invasivo, tiene alto potencial metastásico, recidivas en el tratamiento y peor pronóstico de vida (41).

4.6. Estadios del cáncer de mama.

Según e TNM o sistema de estatificación para el cáncer de mama se clasifica:

“**Tumor primario (T)**” (23,42,43).

“**TX:** el tumor primario no puede ser evaluado”.

“**TO:** no hay evidencia de tumor primario”.

“**Tis:** carcinoma in situ”.

“**Tis (DCIS):** carcinoma ductal in situ”.

“**Tis (LCIS):** carcinoma lobulillar in situ”.

“**Tis (Paget’s):** enfermedad de Paget del pezón sin tumor”.

“**T1:** tumor \leq 20mm en su mayor dimensión”.

“**T1mi:** tumor \leq 1mm en su mayor dimensión”.

“**T1a:** tumor \geq 1mm pero \leq 5mm en su mayor dimensión”.

“**T1b:** tumor $>$ 5mm pero \leq 10mm en su mayor dimensión”.

“**T1c**: tumor > 10mm pero ≤ 20mm en su mayor dimensión”.

“**T2**: tumor > 20mm pero ≤ 50mm en su mayor dimensión”.

“**T3**: tumor > 50mm en su mayor dimensión”.

“**T4**: tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos), la invasión de la dermis sola no califica como T4”.

“**T4a**: extensión a la pared torácica, que no incluye los músculos pectorales”.

“**T4b**: edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos satélites en la piel confinados a la mama”.

“**T4c**: ambos T4a y T4b presentes”.

“**T4d**: carcinoma de tipo inflamatorio”.

Ganglios Linfáticos regionales (N) Clínico (cN) (23,42,43).

“**cNX***: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (por ejemplo, los previamente removidos)”.

“**cN0**: sin metástasis a los ganglios linfáticos regionales”.

“**cN1**: metástasis a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, móviles de nivel I y II”.

“**cN1mi****: micro-metástasis (aproximadamente 200 células, más grandes que 0,2mm pero ninguno mayor de 2.0mm)”.

“**cN2**: metástasis a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I y II fijos o conglomerados, o ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes”.

“**cN2a:** metástasis a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de nivel I y II fijos unos a otros (conglomerados) o a otras estructuras”.

“**cN2b:** metástasis solo en los ganglios ipsilaterales de la cadena mamaria interna, en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares”.

“**cN3:** metástasis a el (los) ganglio (s) linfático (s) con o sin compromiso de los ganglios linfáticos axilares, o ganglio (s) linfático(s) de la cadena mamaria interna clínicamente aparente y la presencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes; o metástasis a ganglio (s) linfático (s) supraclavicular (es) ipsilateral (es) con o sin compromiso de la cadena mamaria interna”.

“**cN3a:** metástasis a el (los) ganglio (s) linfático (s) infraclavicular(es) ipsilateral (es)”.

“**cN3b:** metástasis a el (los) ganglio (s) linfático (s) de la cadena mamaria interna y axilar (es)”.

“**cN3c:** metástasis a el (los) ganglio (s) linfático (s) supraclavicular (es) ipsilateral (es)”.

Metástasis a distancia (M) (23,42,43).

“**M0:** sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia”.

“**M0(+):** sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores de 0,2 mm detectados microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido nodal no regional en un paciente sin síntomas o signos de metástasis”.

“**M1:** metástasis a distancia detectada clínica o radiográficamente”.

En base al sistema de estadificación, se asignan los siguientes estadios para el cáncer de mama:

“Estadio 0: describe una enfermedad que se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama (Tis, N0, M0)” (42,43).

“Estadio IA: el tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, N0, M0)” (42,43).

“Estadio IB: existe diseminación solo a los ganglios linfáticos y mide más de 0.2 mm, pero menos de 2mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20mm o menos (T0 o T1, N1, M0)” (42,43).

Estadio IIA: cualquiera de estas condiciones:

- “No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. No se ha diseminado a partes distantes del cuerpo. (T0, N1, M0)” (42,43).
- “El tumor mide 20mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, M0)” (42,43).
- “El tumor mide más de 20mm pero menos de 50mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0)” (42,43).

Estadio IIB: cualquiera de estas condiciones:

- “El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0)” (42,43).
- “El tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, N0, M0)” (42,43).

“Estadio IIIA: existe diseminación a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos mamaros internos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0). El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor que 50 mm que se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T3, N1, M0)” (42,43).

“Estadio IIIB: el tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama. Es posible que se haya diseminado o no a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamaros internos o axilares. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4, N0, M0; T4, N1, M0; T4, N0, M0)” (42,43).

“Estadio IIIC: tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, los ganglios linfáticos mamaros internos o los ganglios linfáticos debajo de la clavícula. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0)” (42,43).

“Estadio IV (metastásico): el tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1)” (42,43).

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general: recopilar información actualizada referente al Cáncer de Mama actualización diagnóstica histopatológico y molecular.

5.2. Objetivos específicos:

- Describir los tipos histológicos más frecuentes del cáncer de mama.
- Identificar el tipo molecular de cáncer de mama según la inmunohistoquímica y expresión genética.
- Clasificar el estadio clínico más frecuente del cáncer de mama.

6. METODOLOGÍA

- 6.1. **Tipo de estudio:** revisión bibliográfica.
- 6.2. **Criterios de elegibilidad:** se incluyeron 27 estudios con texto completo, la mayoría en idioma inglés y español, publicados desde el año 2017 y categorizados según el portal Scimago en cuartil 1 a 4. Los diseños metodológicos que se analizaron en el capítulo de resultados fueron aquellos que correspondan diseños transversales, correlacionales, explicativos, descriptivos, retrospectivos y prospectivos.
- 6.3. **Criterios de exclusión:** artículos repetidos, trabajos de titulación de pregrado y posgrado y análisis de casos clínicos.
- 6.4. **Fuentes de información:** la revisión de información sobre la temática planteada se realizó en bases electrónicas como: Pubmed, Scopus, Medline, Cochrane, Scielo y LILACS.
- 6.5. **Estrategia de búsqueda:** para la búsqueda de artículos en las diferentes bases electrónicas se aplicaron descriptores en ciencias de la salud en español (neoplasias de mama, carcinoma de mama, diagnóstico, clasificación) e inglés (Breast Cancer, Breast Carcinoma, Breast Tumors, Human Mammary Carcinoma) además para limitar la búsqueda de información se usaron buscadores booleanos (and, or o not).
- 6.6. **Proceso de selección, extracción y recopilación de datos:** en primer lugar, se realizó la búsqueda sistemática de la información, así como la identificación de los estudios en las bases electrónicas según los objetivos propuestos en esta revisión bibliográfica; luego se efectuó un cribado de los estudios basados en los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente, se ejecutó un análisis crítico de las evidencias encontradas y se procedió a extraer información de los artículos (autor, año, lugar, intervenciones, comparaciones, diseño metodológico, número de participantes y resultados) (anexo 1).
- 6.7. **Lista de datos:** de acuerdo a los objetivos propuestos para la presente revisión bibliográfica, la información que fue extraída de los diferentes artículos partirá básicamente de 3 tópicos, los tipos histológicos del CM,

los tipos moleculares según la inmunohistoquímica y expresión genética y el estadio clínico más frecuente de esta neoplasia.

- 6.8. Consolidación y síntesis de resultados:** los datos recogidos de los estudios, fueron consolidados en tablas personalizadas y presentados en orden a los objetivos propuestos en esta investigación.
- 6.9. Financiamiento:** autofinanciando por la autora.
- 6.10. Conflicto de interés:** la autora declara que no presenta conflictos de interés.

7. RESULTADOS

7.1. Tipos histológicos más frecuentes del cáncer de mama.

Se consideraron diez artículos para la revisión de los tipos histológicos más frecuentes del cáncer de mama, los cuales mostraron resultados variables. En este contexto, el carcinoma ductal fue el predominante a decir de los resultados mostrados por la totalidad de los autores con frecuencias que fluctuaron entre el 74,7% al 96% (44–53) (**tabla 1**).

Con respecto al carcinoma lobulillar, se constató según Pandit et al., (52), Sengal et al., (48), Maseba et al., (47), Jain et al., (51), Rweyemamu et al., (53), Rask et al., (45) y Maffuz et al., (44), que las frecuencias de este tipo histológico de CM se presentaron con cifras porcentuales de 1%, 4,3%, 4,74%, 5,3%, 6,9%, 7%, 7,8% respectivamente, a diferencia de Elidrissi et al., (46), Belhadj et al., (50), y Nguyen et al., (49), quienes evidenciaron valores superiores con 15,3%, 16,4% y 17%. En menor frecuencia se detallaron que los tipos histológicos que correspondieron al carcinoma epidermoide, medular y los tumores filoides con valores de 1,06% al 9,8% (44–53) (**tabla 1**).

Tabla 1: tipos histológicos más frecuentes del cáncer de mama

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	TIPOS HISTOLÓGICOS	FRECUENCIA
Belhadj et al (50)	2021	África	Transversal	1140 mujeres	Ductal	79,4
					Lobulillar	16,4
					Otros	4,2
Pandit et al (52)	2019	India	Retrospectivo	2062 mujeres	Ductal	96
					Lobulillar	1
					Otros	3
Jain et al (51)	2021	India	Retrospectivo	375 mujeres	Ductal	92,5
					Lobulillar	5,3
					Otros	2,2
Rask et al (45)	2022	Suecia	Retrospectivo	445 mujeres	Ductal	91,6
					Lobulillar	7
					Otros	1,4
Nguyen et al (49)	2021	Vietnam	Retrospectivo	522 mujeres	Ductal	74,7
					Lobulillar	17
					Otros	8,3
Maffuz et al (44)	2017	México	Retrospectivo	4411 mujeres	Ductal	89
					Lobulillar	7,8
					Otros	3,2
Maseba et al (47)	2022	África	Retrospectivo	190 mujeres	Ductal	94,21
					Lobulillar	4,74
					Otros	1,06
Elidrissi et al (46)	2017	España	Retrospectivo	2260 mujeres	Ductal	80,8
					Lobulillar	15,3
					Otros	3,9
Rweyemamu et al (53)	2021	Tanzania	Transversal	263 mujeres	Ductal	88,2
					Lobulillar	6,9

					Otros	4,9
					Ductal	85,9
Sengal et al (48)	2017	África	Transversal	678 mujeres	Lobulillar	4,3
					Otros	9,8

Otros: (carcinoma epidermoide, el carcinoma medular y los tumores filoides).

Realizado por: Germania Chicaiza

7.2. Tipo molecular del cáncer de mama según inmunohistoquímica y expresión genética.

En catorce artículos se analizaron los tipos moleculares del cáncer de mama según histoquímica y expresión genética, entre los cuales destacan según orden de frecuencia el Luminal A, Luminal B, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y cáncer de mama triple negativo (TNBC) (**tabla 2**).

Como se mencionó anteriormente el tipo Luminal A que fue el más frecuente, determinándose valores porcentuales que oscilaron entre 50,2% al 70,7% (48,52,54–58). A diferencia de los autores Belhadj et al., (50), Agarwal et al., (59), Liu et al., (60), Oprean et al., (61), Marinela et al., (62), Jain et al., (51) y Mu et al., (63), quienes observaron valores inferiores con 31,6%, 34,3%, 38,86%, 40,8%, 42,85%, 47,2%, 47,57% respectivamente (**tabla 2**).

Con respecto al cáncer Luminal B, se constató según Oprean et al., (61), y Marinela et al., (62), que en este tipo de cáncer de mama predominaron valores de 37% y 39,28% respectivamente, en contraste con prevalencias inferiores del 8% al 29,4% reportadas por doce autores (48,50–52,54–60,63). De acuerdo, al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), Agarwal et al., (59), Pandit et al., (52) y Belhadj et al., (50), indicaron una frecuencia del 24,4%, 26% y 27%; contrariamente otros investigadores apenas mostraron un 5,1% al 17,85% (48,51,54–58,60–63). Finalmente el cáncer de mama triple negativo (TNBC) fue el que demostró menores cifras porcentuales con variaciones de 0,02% al 22,5% (48,50–52,54–63) (**tabla 2**).

Tabla 2: tipo molecular del cáncer de mama según inmunohistoquímica y expresión genética.

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	TIPOS MOLECULARES	FRECUENCIA
Belhadj et al (50)	2021	África	Transversal	1140 mujeres	Luminal A	31,6
					Luminal B	29,4
					HER2 ¹	27
					TNBC ²	12
Oprean et al (61)	2020	Estados Unidos	Retrospectivo	721 mujeres	Luminal A	40,8
					Luminal B	37
					HER2 ¹	15
					TNBC ²	7,2
Marinela et al (62)	2021	Europa	Retrospectivo	28 mujeres	Luminal A	42,85
					Luminal B	39,28
					HER2 ¹	17,85
					TNBC ²	0,02
Tubtimhin et al (56)	2018	Tailandia	Retrospectivo	532 mujeres	Luminal A	63,2
					Luminal B	15,6
					HER2 ¹	9,9
					TNBC ²	11,3
Pandit et al (52)	2019	India	Retrospectivo	2062 mujeres	Luminal A	55
					Luminal B	8
					HER2 ¹	26
					TNBC ²	11
Pata et al (57)	2019	Italia	Retrospectivo	282 mujeres	Luminal A	65
					Luminal B	20
					HER2 ¹	8
					TNBC ²	7
Agarwal et al	2022	India	Retrospectivo	303 mujeres	Luminal A	34,3

(59)					Luminal B	19,8
					HER2 ¹	24,4
					TNBC ²	21,5
Jain et al (51)	2021	India	Retrospectivo	375 mujeres	Luminal A	47,2
					Luminal B	19,7
					HER2 ¹	11,4
					TNBC ²	21,7
Liu et al (60)	2017	China	Retrospectivo	102 mujeres	Luminal A	38,86
					Luminal B	23,94
					HER2 ¹	14,7
					TNBC ²	22,5
Mu et al (63)	2018	China	Retrospectivo	618 mujeres	Luminal A	47,57
					Luminal B	27,5
					HER2 ¹	6,47
					TNBC ²	18,46
Han et al (58)	2020	Corea	Retrospectivo	242.863 mujeres	Luminal A	70,7
					Luminal B	11,5
					HER2 ¹	5,1
					TNBC ²	12,7
Althoubaity et al (55)	2019	Arabia Saudita	Retrospectivo	740 mujeres	Luminal A	58,5
					Luminal B	14
					HER2 ¹	11,5
					TNBC ²	16
Sengal et al (48)	2018	Alemania	Retrospectivo	2492 mujeres	Luminal A	68,4
					Luminal B	10,7
					HER2 ¹	6,8
					TNBC ²	14,1

Lei et al (54)	2021	China	Retrospectivo	10549 mujeres	Luminal A	50,2
					Luminal B	22,4
					HER2 ¹	7,4
					TNBC ²	20

Abreviaturas: HER2¹: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TNBC²: cáncer de mama triple negativo.

Realizado por: Germania Chicaiza.

7.3. Estadios clínicos del cáncer de mama.

En base al Sistema de Estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), se constató que los estadios clínicos I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC Y IV se presentaron en los resultados analizados de varios artículos, destacando que los estadios I y IIA considerados como estadios tempranos fueron altamente predominantes (tabla 3).

Concretamente, en relación al estadio I, los autores identificaron frecuencias de entre 7,3% al 37,9% (61,64–68). A su vez el estadio IIA, se observó en cifras fluctuantes del 12,9% al 42,9% (61,64–68). El estadio IIB, varió entre un 10,2% al 25% % (61,64–68). Con respecto al estadio IIIA los valores fueron del 9,9% al 25,2% (61,64–68). Seguido del estadio IIIB con cifras del 6,4% al 22,5% (61,64–68) y el estadio IIIC con el 0,5% al 17,4% (61,64–68). Siendo necesario destacar que la menor frecuencia en este apartado se presentó en el estadio IV con valores que oscilaron entre el 0,1% al 15,3% % (61,64–68) (tabla 3).

A nivel local, en nuestro país específicamente en la ciudad de Cuenca, en el año 2020, Jaigua et al (69), realizaron una investigación en 582 mujeres con cáncer de mama, dichos autores identificaron que estas neoplasias se encontraron con mayor frecuencia en estadio II, con el 29,21% para el IIA y 19,93 IIB, aunque en IIIA presentó un porcentaje de 17,01% (tabla 3) .

Tabla 3: estadio clínico más frecuente del cáncer de mama.

AUTOR	AÑO	LUGAR	DISEÑO	PARTICIPANTES	ESTADIO CLÍNICO	FRECUENCIA
					I	11,5
					IIA	26,2
					IIB	16,6
Oprean et al (61)	2020	Estados Unidos	Retrospectivo	721 mujeres	IIIA	12,2
					IIIB	15,4
					IIIC	2,8
					IV	15,3
					I	37,9
					IIA	17,6
					IIB	10,2
Chaoqun et al (64)	2019	China	Retrospectivo	3651 mujeres	IIIA	10,7
					IIIB	10
					IIIC	6,7
					IV	6,9
					I	7,3
					IIA	12,9
					IIB	14,7
Wang et al (65)	2017	China	Retrospectivo	1350 mujeres	IIIA	25,2
					IIIB	22,5
					IIIC	17,4

					IV	0,1
					I	8,8
					IIA	23,8
					IIB	25
Mejía et al (66)	2020	Colombia	Transversal	80 mujeres	IIIA	17,5
					IIIB	11,3
					IIIC	2,5
					IV	11,1
					I	9,6
					IIA	29,3
					IIB	16,1
Buitrago et al (67)	2019	España	Transversal	93 mujeres	IIIA	21,5
					IIIB	6,4
					IIIC	3,2
					IV	13,9
					I	20
					IIA	42,9
					IIB	15,8
Ceballos et al (68)	2021	Chile	Transversal	1077 mujeres	IIIA	9,9
					IIIB	7,3
					IIIC	0,5
					IV	3,6
Jaigua et al (69)	2020	Ecuador	Transversal	582 mujeres	I	11.68

IIA	29,21
IIB	19,93
IIIA	17,01
IIIB	8.76
IIIC	4.47
IV	8.93

Realizado por: Germania Chicaiza.

8. DISCUSIÓN

En la actual revisión sistemática se pudo determinar que los tipos histológicos más frecuentes del cáncer de mama (CM) fueron: el ductal y lobular. En cuanto al carcinoma ductal, según lo observado por los autores consultados fue el tipo histológico más común con cifras que oscilaron entre el 74,7% al 96% (44–53). A diferencia del carcinoma lobular, que presentó valores porcentuales que fluctuaron entre un 1% al 17% (44–53). Teóricamente el tipo más frecuente de cáncer de mama es de tipo invasivo, destacando el carcinoma ductal y lobulillar invasivo, localizados a nivel de los conductos o lobulillos de la glándula mamaria, los cuales atraviesan e invaden la membrana basal, proliferando a nivel de tejidos por medio de la “circulación sistémica” generalmente a nivel del hígado, huesos, cerebro, pulmones provocando metástasis (32).

En lo que respecta a los tipos moleculares del cáncer de mama según histoquímica y expresión genética, los autores concluyeron que los tipos más frecuentes en orden de presentación en los estudios analizados de mujeres con cáncer mama fueron: luminal A, luminal B, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y cáncer de mama triple negativo (TNBC).

Destacando así que el tipo molecular luminal A, presentó valores porcentuales del 31,6% al 70,7% (48,50–52,54–63). La literatura atribuye que este tipo de neoplasia es la más frecuente, debido a que son hormono sensibles, ya que presentan receptores hormonales para estrógenos y progesterona, afortunadamente son HER2 negativos, características que favorecen el pronóstico, la respuesta terapéutica, supervivencia y la menor incidencia de recidivas (70).

A su vez el cáncer luminal B, fue el tipo molecular con menor frecuencia en comparación con el luminal A con valores que oscilaron entre el 8% al 29,4% (48,50–52,54–60,63). Sin embargo, pese a lo expuesto, Oprean et al., (61), y Marinela et al., (62), evidenciaron que las cifras de este tipo de cáncer de mama mostraron valores porcentuales del 37% al 39,28% respectivamente. En

este punto conviene mencionar que el luminal B suele presentarse como HER2 positivo con receptores positivos de progesterona, estrógeno y HER2, hechos que se traducen con mal pronóstico para las mujeres que son diagnosticadas de este tipo molecular de CM; contrariamente, el luminal B/HER2 negativo, presenta receptores positivos para progesterona y estrógeno, pero el HER2 es negativo, el cual está relacionado con una alta proliferación celular, pero responde bien a la hormonoterapia (38).

De acuerdo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano tipo (HER2), Han et al., (58) y Belhadj et al., (50), identificaron el 5,1% y el 27% de mujeres presentaron esta tipificación molecular. El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano HER2, tiene elevada expresión del gen Ki-67 el cual visibiliza una alta proliferación celular. Estos tipos de tumores presentan elevados grados histológicos y gran capacidad de mutaciones a nivel del gen p53, afectado su funcionalidad de detección y reparación del ADN, omitiendo su capacidad de provocar muerte celular para evitar esta neoplasia, razón por la cual presentan un peor pronóstico tanto al tratamiento como la expectativa de vida (71).

Finalmente el tipo molecular triple negativo (TNBC) fue el menos frecuente con cifras que oscilaron entre el 0,02% según Marinela et al., (62) y 22,5% por Liu et al., (60). El CM triple negativo (TNBC), no presenta receptores de estrógeno y progesterona, además expresan bajos niveles de HER2, razón por la cual no responden a las terapias hormonales o anti-HER2. El TNBC es una forma altamente agresiva de cáncer de mama que generalmente muestra un peor pronóstico en comparación con otros subtipos de cáncer de mama (72).

De acuerdo al Sistema de Estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), los estadios I y IIA fueron los más representativos. En el estadio I se identificaron cifras del 7,3% al 37,9% (61,64–68). Interpretándose como “tumor pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos (T1, N0, M0)” (42,43).

En cuanto al estadio IIA, considerado como: “No hay evidencia de un tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares. No se ha diseminado a partes distantes del cuerpo (T0, N1, M0)”. “El tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T1, N1, M0)”. “El tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T2, N0, M0)” (19,20). Dicho estadio fue expuesto por diversos autores, donde las cifras más representativas fluctuaron entre un 12,9% al 42,9%, las cuales fueron determinadas por Wang et al., (65) y Ceballos et al., (68), respectivamente.

Con respecto al estadio IIB, Mejía et al., (66), identificaron frecuencias del 25%, lo cual contrasta a los expuesto por Chaoqun et al., (64), quienes observaron que solo el 10,2% fueron categorizados dentro de este grupo. Además es necesario subrayar que de acuerdo a la literatura esta categoría es considerada como un diagnóstico de cualquiera de estas condiciones: “el tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0)”; “el tumor mide más de 50 mm pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares (T3, N0, M0)” (42,43).

En relación al estadio IIIA, los autores contextualizaron a este estadio como que existe “diseminación a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, o a los ganglios linfáticos mamaros internos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T0, T1, T2 o T3, N2, M0). El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor que 50 mm que se ha diseminado a un número de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (T3, N1, M0)” (42,43). Así Ceballos et al., (68), y Buitrago et al., (67), encontraron que el 9,9% y 21,5% de las mujeres fueron categorizadas en el estadio IIIA, contrastando con las conclusiones de Wang et al., quienes identificaron frecuencias del 25,2%.

En referencia al estadio IIB, se identificaron frecuencias del 6,4% al 22,5% (61,64–68). El cual consiste en “un tumor diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama o se diagnostica como cáncer

inflamatorio de mama. Es posible que se haya diseminado o no a un máximo de 9 ganglios linfáticos mamarios internos o axilares. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T4, N0, M0; T4, N1, M0; T4, N0, M0)” (19,20).

El estadio IIIC, presentó según Ceballos et al., (68) una frecuencia del 0,5% y 17,4% por Wang et al., (65). Esta etapificación consiste en un “tumor de cualquier tamaño que se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares, los ganglios linfáticos mamarios internos o los ganglios linfáticos debajo de la clavícula y no se ha diseminado a otras partes del cuerpo (cualquier T, N3, M0)” (42,43).

Finalmente, en este apartado se indicó que el estadio IV fue el que menos frecuente, ya que los estudios indicaron cifras que oscilaron entre el 0,1% al 15,3% (61,64–68). Esta categorización hace referencia a un “tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica (cualquier T, cualquier N, M1)” (19,20).

LIMITACIONES

En esta revisión bibliográfica la imitación mas considerable tenemos la restricción de entrada a varios artículos investigados, cabe recalcar que no todas las investigaciones contaron con una evidencia científica adecuada, de acuerdo a los criterios de elegibilidad se podían incluir revistas con cuartiles del uno al cuatro, lo cual algunos artículos debieron ser retirados de este proceso.

IMPLICACIONES

Esta revisión bibliográfica tiene una gran implicación en salud pública, ya que la presentación de datos actualizados sobre la problemática en mención contribuye como material de consulta que puede apoyar en gran manera a los profesionales de la salud, pues las cifras aquí presentadas se sustentan en artículos publicados en revistas de gran impacto en el campo biomédico y contribuyen con información anatómo-patológica del cáncer de mama, datos

que podrían orientar y explicar aspectos relevantes de CM, sobre todo debido que la tipificación histológica, molecular y etapificación del CM, influyen directamente en la respuesta al tratamiento y supervivencia de las mujeres diagnosticadas con esta neoplasia.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

9.1. CONCLUSIONES

- El carcinoma ductal fue el tipo histológico predominante a decir de los resultados mostrados de manera unánime por todos los autores consultados.
- De acuerdo al tipo molecular del cáncer de mama según inmunohistoquímica y expresión genética, el Luminal fue el más comúnmente identificado.
- Según al Sistema de Estadificación del American Joint Committee on Cáncer (AJCC), se constató que los estadios clínicos I y IIA, considerados como estadios tempranos fueron altamente predominantes.

9.2. RECOMENDACIONES

- Tomando en consideración que los subtipos histológicos y moleculares del cáncer de mama son diversos y presentan una correlación directa con la supervivencia, recaídas, respuesta al tratamiento y pronóstico, se recomienda que, en función a las características biológicas de cada tumor, se administre una terapia individualizada adaptada a cada paciente.
- La importancia del uso de marcadores inmuno-histoquímicos y moleculares para clasificar los tumores de mama, es fundamental en la evaluación de riesgo de la agresividad tumoral, además de que contribuye a la adecuada elección del tratamiento en etapas tempranas del diagnóstico, hechos que permiten diferenciar adecuadamente a la pacientes con CM, por ejemplo en mujeres con menor riesgo de patogenicidad no requieren exponerse a manejos terapéuticos agresivos

y con múltiples efectos secundarios, hechos que inciden directamente en los rubros económicos y la calidad de vida de personas con CM. En este contexto, los profesionales de la salud de atención primaria y ginecológica, tomando en cuenta la incidencia del CM, requieren un adecuado conocimiento sobre estas herramientas diagnósticas, por lo que se sugiere estimular protocolos, guías y programas de capacitación sobre dicha problemática.

- Dada la envergadura e implicaciones del CM en la salud pública, las instituciones de educación superior deberían estimular la realización de estudios de campo con diversos diseños metodológicos en torno a la problemática planteada.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Makhoul I, Atiq M, Alwbari A, Kieber-Emmons T. Breast Cancer Immunotherapy: An Update. *Breast Cancer* (Auckl) [Internet]. 2018 [citado 16 de septiembre de 2022];12:1178223418774802. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1178223418774802>
2. Nagarajan D, McArdle SEB. Immune Landscape of Breast Cancers. *Biomedicines* [Internet]. 2018 [citado 16 de septiembre de 2022];6(1):20. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/6/1/20>
3. Princic N, Aizer A, Tang DH, Smith DM, Johnson W, Bardia A. Predictors of systemic therapy sequences following a CDK 4/6 inhibitor-based regimen in post-menopausal women with hormone receptor positive, HEGFR-2 negative metastatic breast cancer. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 2019 [citado 16 de septiembre de 2022];35(1):73-80. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1519500>
4. Rugo HS, Vidula N, Ma C. Improving Response to Hormone Therapy in Breast Cancer: New Targets, New Therapeutic Options. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 2016 [citado 16 de septiembre de 2022];(36):e40-54. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_159198
5. Chen X, Xu D, Li X, Zhang J, Xu W, Hou J, et al. Latest Overview of the Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: The Past, the Present and the Future. *J Cancer* [Internet]. 2019 [citado 16 de septiembre de 2022];10(26):6608-17. Disponible en: <http://www.jcancer.org/v10p6608.htm>
6. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology*. 2017;49(2):111-9.
7. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health* [Internet]. 2015 [citado 28 de septiembre de 2022];11(2):59-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351488/>
8. Rossing M, Pedersen CB, Tvedskov T, Vejborg I, Talman ML, Olsen LR, et al. Clinical implications of intrinsic molecular subtypes of breast cancer for sentinel node status. *Sci Rep* [Internet]. 2021 [citado 28 de septiembre de 2022];11:2259. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7838175/>

9. Kasangian AA, Gherardi G, Biagioli E, Torri V, Moretti A, Bernardin E, et al. The prognostic role of tumor size in early breast cancer in the era of molecular biology. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189127.
10. Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>
11. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Estadísticas Vitales Registro Estadístico de Defunciones Generales de 2020 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf
12. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
13. Arafat HM, Omar J, Muhamad R, Al-Astani TAD, Shafii N, Al Laham NA, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Palestinian Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(7):1987-95.
14. Fakhri N, Chad MA, Lahkim M, Houari A, Dehbi H, Belmouden A, et al. Risk factors for breast cancer in women: an update review. *Med Oncol*. 2022;39(12):197.
15. Leysen L, Beckwée D, Nijs J, Pas R, Bilterys T, Vermeir S, et al. Risk factors of pain in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017;25(12):3607-43.
16. Shamshirian A, Heydari K, Shams Z, Aref AR, Shamshirian D, Tamtaji OR, et al. Breast cancer risk factors in Iran: a systematic review & meta-analysis. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2020;41(4).
17. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L. Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Women in Southeast Asia: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 28 de diciembre de 2017;18(12):3201-6.
18. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yataco JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126 Suppl 10:2379-93.
19. Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G, Ali Z, et al. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer*. 2020;126 Suppl 10:2365-78.

20. McCormack V, McKenzie F, Foerster M, Zietsman A, Galukande M, Adisa C, et al. Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1203-12.
21. Rositch AF, Unger-Saldaña K, DeBoer RJ, Ng'ang'a A, Weiner BJ. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples. *Cancer*. 2020;126 Suppl 10:2394-404.
22. CP W, E W, BW S. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>
23. Ramírez ME. Cáncer de mama. *Revista Medica Sinergia* [Internet]. 2017 [citado 15 de octubre de 2022];2(1):8-12. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/58>
24. Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L, Osorio Bazar N, Bello Hernández C, Vega Bazar L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Revista Cubana de Medicina General Integral* [Internet]. 2020 [citado 15 de octubre de 2022];36(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252020000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. 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 15 de octubre de 2022];5(2):77-106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30258937/>
26. Peña García Y, Maceo González M, Ávila Céspedes D, Utria Velázquez L, Más López Y. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población femenina. *Revista Finlay* [Internet]. 2017 [citado 15 de octubre de 2022];7(4):283-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2221-24342017000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Ledesma ER, Hernández AF, Membribes ERM, Díaz KA, Santiago RML, Carter ICA. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* [Internet]. 2019 [citado 15 de octubre de 2022];18(2):308-22. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7000546>
28. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer* (Dove Med Press)

- [Internet]. 2019 [citado 15 de octubre de 2022];11:151-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31040712/>
29. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 [citado 15 de octubre de 2022];67(5):378-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28763097/>
 30. Badve SS, Gökmen-Polar Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. *Pathology* [Internet]. 2019 [citado 16 de octubre de 2022];51(6):563-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31472981/>
 31. Peltecu G. Ductal Carcinoma In Situ - Quo Vadis? *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];116(5 Suppl):S5-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34967322/>
 32. McCart Reed AE, Kalinowski L, Simpson PT, Lakhani SR. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];23(1):6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413533/>
 33. Aja LT, Lorenzo JAP. Carcinoma epidermoide primitivo de mama en hombre. Presentación de un caso. *Revista Finlay* [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2022];10(2):191-6. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/855>
 34. Muñoz VS, Mora EV, S BM, B JEM, T D a. G. Carcinoma medular de la glándula mamaria. Nuestra experiencia. *Revista Venezolana de Oncología* [Internet]. 2018 [citado 16 de octubre de 2022];30(3):209-13. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3756/375655486009/html/>
 35. Delgado Márquez M, Rodríguez Arango J. Manejo diagnóstico-terapéutico de las lesiones mamarias atípicas. *Revista argentina de radiología* [Internet]. 2018 [citado 16 de octubre de 2022];82(3):114-23. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1852-99922018000300003&lng=pt&nrm=iso&tIng=en
 36. Markarian S, Holmes DR. Mammary Paget's Disease: An Update. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 [citado 16 de octubre de 2022];14(10):2422. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35626023/>
 37. García-Redondo M, Pareja López Á, López Ruiz N, Rodríguez Alonso JM. Cáncer de mama: nueva clasificación molecular. *Rev Senol Patol Mamar* [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2022]; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-avance-resumen-cancer-mama-nueva-clasificacion-molecular-S0214158221000542>

38. Palmero Picazo J, Lassard Rosenthal J, Juárez Aguilar LA, Medina Núñez CA, Palmero Picazo J, Lassard Rosenthal J, et al. Cáncer de mama: una visión general. *Acta médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];19(3):354-60. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1870-72032021000300354&lng=es&nrm=iso&tlng=es
39. Łukasiewicz S, Czeczelewski 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]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];13(17):4287. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34503097/>
40. Schettini F, Prat A. Dissecting the biological heterogeneity of HER2-positive breast cancer. *Breast* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];59:339-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34392185/>
41. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 9 de junio de 2020;22(1):61.
42. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];17(3):234-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34263150/>
43. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch* [Internet]. 2018 [citado 16 de octubre de 2022];472(5):697-703. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29380126/>
44. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. [Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico]. *Cir Cir* [Internet]. 2017 [citado 16 de octubre de 2022];85(3):201-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658545/>
45. Rask G, Nazemroaya A, Jansson M, Wadsten C, Nilsson G, Blomqvist C, et al. Correlation of tumour subtype with long-term outcome in small breast carcinomas: a Swedish population-based retrospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2022 [citado 16 de octubre de 2022];195(3):367-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35933487/>
46. Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinico-pathological characteristics in Eastern Morocco: series of 2260

- cases. *BMC Womens Health* [Internet]. 2017 [citado 16 de octubre de 2022];17(1):3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28068979/>
47. Maseba B, Ams S, O M, Je M, Dk M, BI M, et al. Immunohistochemical Features of Breast Cancer Seen in Women in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo: A Six-Year Retrospective Study. *International journal of breast cancer* [Internet]. 8 de mayo de 2022 [citado 16 de octubre de 2022];2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35966938/>
48. Sengal AT, Haj-Mukhtar NS, Elhaj AM, Bedri S, Kantelhardt EJ, Mohamedani AA. Immunohistochemistry defined subtypes of breast cancer in 678 Sudanese and Eritrean women; hospitals based case series. *BMC Cancer* [Internet]. 2017;17(1):804. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191181/>
49. Nguyen CV, Nguyen QT, Vu HTN, Pham KH, Phung HT. Molecular classification predicts survival for breast cancer patients in Vietnam: a single institutional retrospective analysis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];14(3):322-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33786149/>
50. Belhadj A, Seddiki S, Belhadj A, Zakmout B, Araba AEKA, Sahraoui T. Prevalence and prognosis of molecular phenotypes in breast cancer patients by age: a population-based retrospective cohort study in western Algeria. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];38:88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33889254/>
51. Jain S, Narang V, Jain K, Paul D, Singh J, Sohi AS, et al. Prevalence of Molecular Subtypes in Operated Cases of Breast Cancer and Its Clinicopathological Correlation: A Single Institute Study from a Tertiary Cancer Centre in North India. *Indian J Surg Oncol* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];12(3):538-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34658582/>
52. Pandit P, Patil R, Palwe V, Gandhe S, Patil R, Nagarkar R. Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *Eur J Breast Health* [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2022];16(1):39-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912012/>
53. Rweyemamu LP, Akan G, Adolf IC, Magorosa EP, Mosha IJ, Dharsee N, et al. The distribution of reproductive risk factors disclosed the heterogeneity of receptor-defined breast cancer subtypes among Tanzanian women. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];21(1):423. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34930226/>

54. Lei L, Hao X, Song Z, Zhi X, Zhang S, Zhang J. Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Sci Rep*. 18 de marzo de 2021;11(1):6360.
55. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2022];49:44-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890196/>
56. Tubtimhin S, Promthet S, Suwanrungruang K, Supaattagorn P. Molecular Subtypes and Prognostic Factors among Premenopausal and Postmenopausal Thai Women with Invasive Breast Cancer: 15 Years Follow-up Data. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2018 [citado 16 de octubre de 2022];19(11):3167-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30486605/>
57. Pata G, Guaineri A, Bianchi A, Amoroso V, Pasinetti N, Pasini M. Long-Term Outcomes of Immunohistochemically Defined Subtypes of Breast Cancer Less Than or Equal to 2 cm After Breast-Conserving Surgery. *J Surg Res* [Internet]. 2019 [citado 16 de octubre de 2022];236:288-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694768/>
58. Han Y, Wang J, Xu B. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer with special histological types: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Breast* [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2022];54:114-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979771/>
59. Agarwal P, Khan F, Gupta S, Bhalla S, Thomas A, Anand A, et al. Co-Relation of Hormonal Profile and BRCA1 in Sporadic Breast Carcinoma: A Single Institutional Experience of 303 Patients. *Clin Pathol* [Internet]. 2022 [citado 16 de octubre de 2022];15:2632010X221076379. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35187481/>
60. Liu ZF, Chen C, Yao XL, Sun SR. [Clinicopathological characteristics and prognosis of different molecular types of breast cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 2017;96(22):1733-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356638/>
61. Oprean CM, Negru SM, Popovici DI, Saftescu S, Han RA, Dragomir GM, et al. Postmenopausal Breast Cancer in Women, Clinical and Epidemiological Factors Related to the Molecular Subtype: A Retrospective Cohort Study in a Single Institution for 13 Years. Follow-Up Data. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2022];17(23):E8722. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255341/>

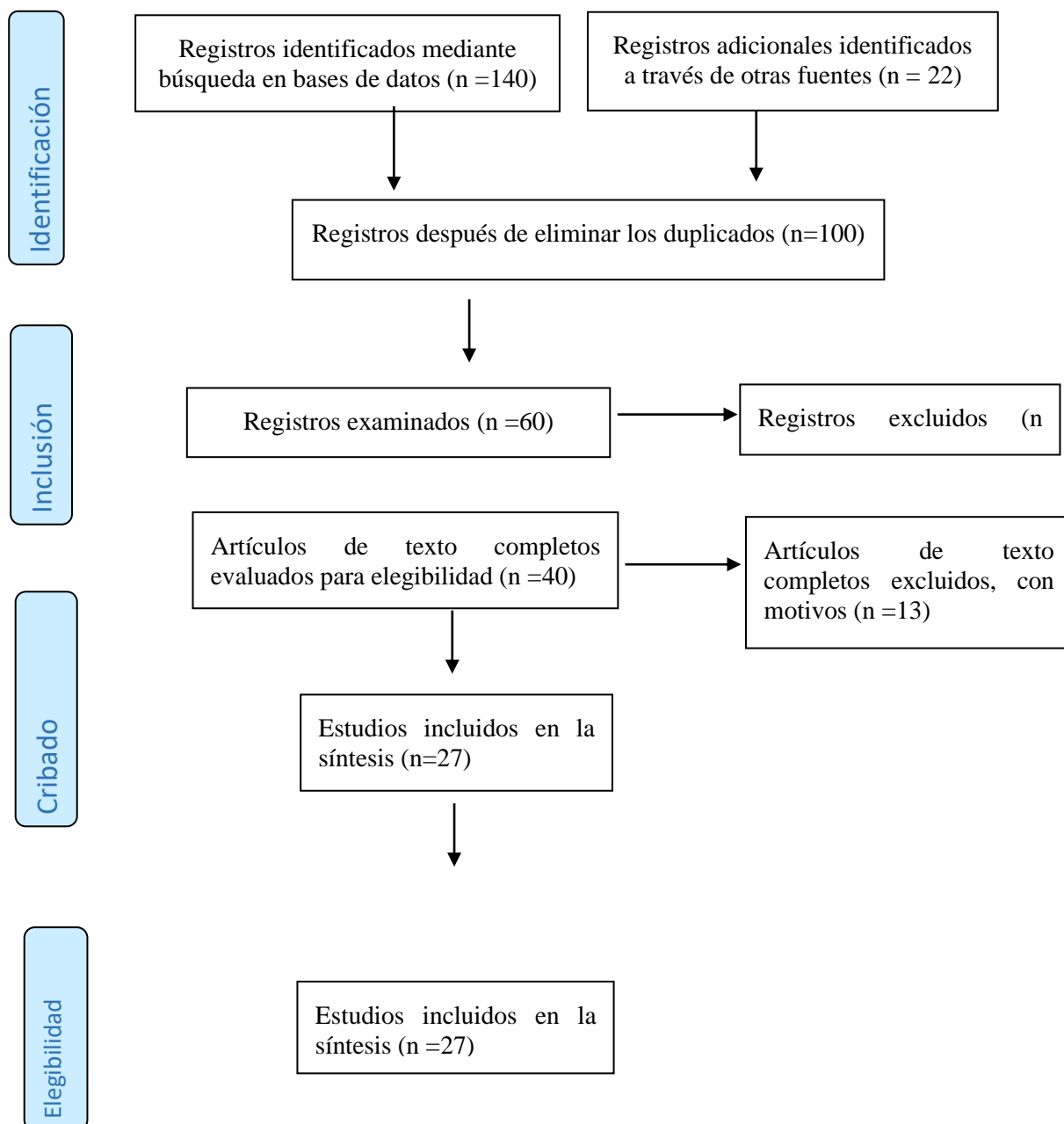
62. Marinela C, Badau LM, Han RA, Hoinoiu T, Dragomir GM, Grujic D, et al. The Pattern of Second Primary Tumours in Postmenopausal Women with Prior Breast Cancer in Western Romania: A Retrospective, Single-Institution Study. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];11(11):1957. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34829304/>
63. Mu Y, Ruan YX, Wang YT, Zhang D, Zhou H, Wang X. [The influence of molecular classification of breast cancer on the safety of breast-conserving surgery]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* [Internet]. 2018 [citado 16 de octubre de 2022];40(5):341-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860760/>
64. Chaoqun L, Li H, Zhuo R, Wang L, He L, Ruan Q, et al. Grade-lymph node ratio predicts the survival of breast cancer in different molecular types: A surveillance, epidemiology, and end results population-based analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 [citado 16 de octubre de 2022];98(28):e16436. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305469/>
65. Wang Y, Zhao Y, Liu S, Tang W, Gao H, Zheng X, et al. Using a novel T-lymph node ratio model to evaluate the prognosis of nonmetastatic breast cancer patients who received preoperative radiotherapy followed by mastectomy: An observational study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 [citado 16 de octubre de 2022];96(42):e8203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049205/>
66. Mejía-Rojas ME, Contreras-Rengifo A, Hernández-Carrillo M, Mejía-Rojas ME, Contreras-Rengifo A, Hernández-Carrillo M. Calidad de vida en mujeres con cáncer de mama sometidas a quimioterapia en Cali, Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2022];40(2):349-61. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-41572020000200349&lng=en&nrm=iso&tlng=es
67. Buitrago Martin CL, Pacheco JO, Acevedo CM. Caracterización del dolor en las pacientes con cáncer de mama que sisten a la Unidad de Oncología del Hospital San José. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2019 [citado 16 de octubre de 2022]; Disponible en: <http://gestoreditorial.resed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=223683765-749233418275>
68. Ceballos-Morales A, Burgos-Portales D, Carrasco-Portiño M, Manríquez-Vidal C, Ceballos-Morales A, Burgos-Portales D, et al. Caracterización del cáncer de mama de un servicio de salud pública del sur de Chile según edad, período 2005-2015. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];86(2):175-85. Disponible

en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262021000200175&lng=es&nrm=iso&tlng=es

69. Jaigua Rodríguez JD, Romo Urgilés JD, Murillo Bacilio M del R, García Alvear JL. Prevalencia de los Tipos Moleculares de Cáncer de Mama y Características Clínico-Patológicas: estudio analítico de corte transversal. *Oncol (Guayaquil)* [Internet]. 2020 [citado 19 de noviembre de 2022];133-48. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/diegojr95@hotmail.com>
70. Arceo-Martínez MT, López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A, Palomera-Sanchez Z, Arceo-Martínez MT, López-Meza JE, et al. Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. *Gaceta mexicana de oncología* [Internet]. 2021 [citado 16 de octubre de 2022];20(3):101-10. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2565-005X2021000300101&lng=es&nrm=iso&tlng=es
71. Goutsouliak K, Veeraraghavan J, Sethunath V, De Angelis C, Osborne CK, Rimawi MF, et al. Towards personalized treatment for early stage HER2-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. abril de 2020 [citado 16 de octubre de 2022];17(4):233-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836877/>
72. Won KA, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2022];57(6):1245-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174058/>

11. ANEXOS

Anexo 1: Flujograma



**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Germania Elizabeth Chicaiza Jácome portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0503852675**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**CÁNCER DE MAMA. ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICA HISTOPATOLÓGICA Y MOLECULAR.**", 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, 29 de noviembre del 2022.



.....
Germania Elizabeth Chicaiza Jácome.

C.I. 0503852675