



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Cáncer de mama, diagnóstico mediante marcadores tumorales

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico**

Autores:

Carmilema Tuquinga María Fernanda

Lliquin Guashco Lizeth Maritza

Tutor:

PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

Riobamba, Ecuador, 2023

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros, Lizeth Maritza Lliquin Guashco, con cédula de ciudadanía 0605164805, María Fernanda Carmilema Tuquinga con cédula de ciudadanía 0650040439, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: Cáncer de mama, diagnóstico mediante marcadores tumorales, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 5 de enero de 2024.



Lizeth Maritza Lliquin Guashco

C.I: 0605164805



María Fernanda Carmilema Tuquinga

C.I: 0650040439

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Morella Lucia Guillén Ferraro catedrático adscrito a la **Facultad de Ciencias de la Salud**, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **Cáncer de mama, diagnóstico mediante marcadores tumorales**, bajo la autoría de **Lizeth Maritza Lliquin Guashco**; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 30 días del mes de Enero de 2024.



PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

C.I: 1756877591

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Morella Lucia Guillén Ferraro catedrático adscrito a la **Facultad de Ciencias de la Salud**, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **Cáncer de mama, diagnóstico mediante marcadores tumorales**, bajo la autoría de **María Fernanda Carmilema Tuquina**; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 30 días del mes de Enero de 2024.



PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro

C.I: 1756877591

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Cáncer de mama, diagnóstico mediante marcadores tumorales, presentado por Lizeth Maritza Lliquin Guashco, con cédula de identidad número 0605164805, María Fernanda Carmilema Tuquinga con cédula de ciudadanía 0650040439, bajo la tutoría de la PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 05 de febrero de 2023

Mercedes Balladares, Mgs.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Yisela Ramos, MSc.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Félix Falconí, MSc.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **LLIQUIN GUASHCO LIZETH MARITZA** con CC: **0605164805**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**CÁNCER DE MAMA, DIAGNÓSTICO MEDIANTE MARCADORES TUMORALES**", cumple con el 7%, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 30 de Enero de 2024

PhD. Morella Guillén
TUTOR(A)



CERTIFICACIÓN

Que, **CARMILEMA TUQUINGA MARÍA FERNANDA** con CC: **0650040439**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**CÁNCER DE MAMA, DIAGNÓSTICO MEDIANTE MARCADORES TUMORALES**", cumple con el 7%, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **TURNITIN**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 30 de Enero de 2024

PhD. Morella Guillén
TUTOR(A)

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a mis queridos padres Alejandro y Nicolasa quienes me supieron guiar y han sido mi pilar fundamental en toda mi carrera, a la vez le doy gracias por brindarme todo el apoyo y amor incondicional para luchar por las metas propuestas, por estar ahí en mis mejores y peores momentos, que día a día luchan por ayudarnos a cumplir nuestras metas.

A mis hermanas Jessica y Marjorie quienes han creído siempre en mí, dándome ejemplo de superación y sacrificio, enseñándome a valorar todo lo que tengo, además de fomentar en mí, el deseo de ser mejor cada día. A mi abuelita Luz gracias por el cariño y apoyo incondicional.

Fernanda Carmilema

Dedico con todo mi corazón, el presente trabajo a mis padres Marco y Olga quienes fueron la fuente de inspiración y apoyo incondicional también por su amor, trabajo y sacrificio en todo momento, gracias, por tanto.

A mis hermanos Jhofre y Matías por su apoyo moral y por estar presente en cada momento.

A mi tía Grego por ser como mi segunda madre, por poner en mí toda su fe y su confianza de ver este sueño hecho realidad

Lizeth Lliquin

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar un total agradecimiento a Dios por darme la salud y las ganas de salir adelante, durante este periodo de formación profesional.

A todos los profesores de la Facultad de Ciencias de la Salud, carrera de Laboratorio clínico, por su esmero y dedicación en entregarme sus conocimientos a lo largo de mi formación universitaria; que me supieron compartir sus experiencias durante mis años de estudio, a mis amigas y amigos por su amistad y apoyo brindado

Fernanda Carmilema

Agradezco a Dios por ser mi guía y luz en el transcurso de mi vida, por brindarme la sabiduría, inteligencia y oportunidad para cumplir mis metas propuestas.

A la Universidad Nacional de Chimborazo por abrirme las puertas y ser la fuente del conocimiento, en todos los años de preparación académica, a mis estimados docentes que con su conocimiento y experiencia forjaron una gran profesional de la salud.

A mi tutora, PhD. Morella Lucia Guillén Ferraro por su guía, paciencia y apoyo en la ejecución de este trabajo.

A mis padres por ser un apoyo incondicional a lo largo de mi carrera universitaria.

Lizeth Lliquin

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTOR

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	15
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	20
Anatomía.....	20
Cáncer.....	20
Cáncer de mama.....	20
Epidemiología.....	21
Factores de riesgo.....	21
Sexo.....	21
Edad.....	21
Antecedentes familiares.....	22
Menarquia precoz (< 12 años) y menopausia tardía (> 50 años).....	22
Paridad y edad del primer embarazo:.....	22
Factores étnicos y raciales.....	23
Lactancia materna.....	23
Tratamientos hormonales:.....	23

Hábitos y factores dietéticos:.....	24
Fisiopatología.....	24
Manifestaciones clínicas.....	26
Tipos de cáncer de mama.....	27
Marcadores tumorales.....	29
Principales marcadores tumorales del cáncer de mama.....	30
CA 15-3.....	30
CEA.....	30
CA 27-29.....	30
Métodos diagnósticos.....	31
Radioinmunoensayo (RIA).....	31
Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA).....	31
Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).....	32
Inmunoensayo por micropartículas (MEIA).....	32
Tratamiento.....	32
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	35
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES.....	60
BIBLIOGRAFÍA.....	61
ANEXOS.....	76

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características epidemiológicas del cáncer de la glándula mamaria.....	39
Tabla 2. Factores de riesgo del cáncer de la glándula mamaria.	43
Tabla 3. Características clínicas del cáncer de la glándula mamaria.....	48
Tabla 4. Tipos histológicos más frecuentes en la neoplasia maligna mamaria.	51
Tabla 5. Marcadores tumorales frecuentemente utilizados en la actualidad en el diagnóstico del cáncer de mama.	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Carcinoma ductal in situ.	28
---	----

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y la causa más común de muerte en mujeres a nivel mundial. El objetivo de este trabajo fue investigar, mediante revisión bibliohemerográfica, los diferentes tipos de marcadores tumorales utilizados en su diagnóstico, así como las características epidemiológicas, clínicas y tipos histológicos más frecuentes en el cáncer de mama. La investigación se llevó a cabo con un enfoque de tipo cualitativo, un nivel descriptivo, diseño documental no experimental bibliográfico, de corte transversal y la técnica que se aplicó principalmente fue la observación. Se revisaron finalmente 62 artículos científicos luego de aplicarse los criterios de inclusión y exclusión. La información fue obtenida mediante una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos como Pubmed, Medigraphic, Scielo, ResearchGate, Elsevier, Google Académico, Dialnet, Redalyc y biblioteca de Solca. Los resultados muestran que la neoplasia maligna mamaria es más frecuente en mujeres de 40 a 60 años con antecedentes familiares de cáncer de mama y una menopausia tardía. Además, prevalece el tabaquismo, la ingesta de bebidas alcohólicas y un nivel de educación bajo. Las principales manifestaciones clínicas informadas por diversos investigadores fueron la presencia de nódulo, la secreción por el pezón y el dolor mamario. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal invasivo. Los marcadores tumorales más utilizados y recomendados son el CA 15-3 y el CEA. Además, el método más utilizado fue el inmunoensayo por electroquimioluminiscencia por su alta sensibilidad y especificidad lo que mejora la precisión diagnóstica.

Palabras claves: Cáncer de mama, marcadores tumorales, CA 15-3, CEA.

ABSTRACT

The main objective of this research study was to investigate breast cancer which is the most frequent neoplasm and the most common cause of death in women worldwide. Using a bibliohemerographic review, the different types of tumor markers used in its diagnosis, as well as the epidemiological and clinical characteristics and the most frequent histological types of breast cancer. The research was carried out with a qualitative approach, a descriptive level, a non-experimental bibliographic documentary design, and cross-sectional and the technique applied was mainly observation. A total of 62 scientific articles were finally reviewed after applying the inclusion and exclusion criteria. The information was obtained through an exhaustive search in different databases such as Pubmed, Medigraphic, Scielo, ResearchGate, Elsevier, Google Scholar, Dialnet, Redalyc, and Solca Library. The results show that malignant breast neoplasia is more frequent in women aged 40-60 years with a family history of breast cancer and late menopause. In addition, smoking, alcohol intake, and a low level of education are prevalent. The main clinical manifestations reported by various researchers were the presence of a lump, nipple discharge, and breast pain. The most frequent histological type was invasive ductal carcinoma. The most commonly used and recommended tumor markers are CA 15-3 and CEA. In addition, the most widely used method was electrochemiluminescence immunoassay due to its high sensitivity and specificity, which improves diagnostic accuracy.

Keywords: Breast cancer, tumor markers, CA 15-3, CEA.



Reviewed by:
Mgs. Marco Antonio Aquino
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 175345613

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad polimórfica, multifactorial y sistémica caracterizada por la propagación maligna, rápida, desordenada y no controlada de células con genes mutados relacionados con varios tejidos de la glándula mamaria, principalmente las células epiteliales que recubren los conductos o lóbulos de la mama¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que el CM es un tipo de neoplasia más frecuente y la causa más común de muerte en mujeres a nivel mundial². Al igual que para Riverón et al.³ consideran que esta neoplasia es más frecuente en la población femenina. La edad en que las mujeres reflejan la clínica se encuentra entre los 45 y 60 años de edad y solo en el 4% de las mujeres se manifiesta antes de los 35 años³.

Según Globocan⁴ este es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial, con una incidencia de 2.088.849 con un 11,60% y el número de muertes con un valor de 626.679 en un 6,60% en el año 2018. En todo el mundo, esta neoplasia representa un problema de salud pública por su alta incidencia³, a pesar de que la OMS, promueve su control mediante la planificación nacional de lucha contra el cáncer, en la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles⁵. En el sexo masculino es poco frecuente, con una prevalencia de 0,10% como promedio en algunos estudios, mientras otros reportan una variación del 2,33% al 3,44%⁶.

En los países en vías de desarrollo y subdesarrollados, este tipo de cáncer es más frecuente debido a que su incidencia cada vez aumenta progresivamente pese a que existen medidas de prevención y detección temprana. A pesar de ello la mayoría de las muertes por CM ocurren en mujeres menores de 70 años². En la evaluación y alcance de la enfermedad existe un protocolo de forma habitual como la evaluación física e imagenológico así también como marcadores séricos o tumorales⁷.

En Latinoamérica y el Caribe, la proporción de mujeres con esta enfermedad antes de los 50 años es de 32%, cifra muy superior al 19% en América del Norte². Aunque es difícil obtener datos actualizados y confiables sobre la incidencia y mortalidad del CM en algunos países de esta región, las estadísticas de mortalidad por esta causa van aumentando en la mayoría, especialmente en Ecuador, México, Colombia y Costa Rica³.

En Ecuador los registros del Ministerio de Salud Pública (MSP) hasta junio del 2018 se ejecutaron un total de 1.287 nuevas atenciones con diagnóstico por CM, de las cuales 1.254 fueron en mujeres, lo que representa el 97,60% de los casos por presentar este tipo de cáncer⁸.

Las ecuatorianas experimentan diversos tipos de cáncer, siendo el CM el más prevalente, con 2.787 casos que representan el 18,20% de los diagnósticos. Le sigue en incidencia el de cuello uterino, con 1.612 mujeres afectadas, constituyendo el 10,60%. La neoplasia de tiroides se posiciona en tercer lugar, con una prevalencia de 1.374 y un 9% de incidencia, asimismo, la gástrica afecta a 1.225 pacientes femeninas, representando el 8% de los casos, mientras que el cáncer colorrectal se presenta en 1.123, abarcando un 7,40%⁷. Evidentemente este cáncer emerge como el protagonista principal, afectando a la mayoría de la población femenina en Ecuador.

El riesgo de desarrollar esta enfermedad en nuestro país es de 38 casos por 100.000 mujeres, cifra media baja en comparación con otros países. El riesgo de muerte por esta causa es de 11 casos por 100.000 mujeres lo que es bajo a nivel mundial. Existe diferencia dentro del país, la incidencia mayor se observa en Quito y Guayaquil que son ciudades más desarrolladas y con mayor población⁹.

El Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) de Ecuador señala, que el CM es una de las principales causas de muerte en mujeres ubicándose en el puesto 11 en la lista de causas generales de muerte en mujeres en 2017. Entre el 2012 y 2017, el 99,30% de las personas que fallecieron a causa de esta enfermedad fueron mujeres. Únicamente en el 2017 el CM fue responsable de 670 muertes en mujeres y 3 en hombres lo que corresponde a una tasa de mortalidad de 4 defunciones por cada 100.000 habitantes¹⁰.

La estadística del servicio de Oncología de Solca Chimborazo afirma que entre el 2014 y 2019 se reflejó una incidencia de CM que está disminuyendo significativamente siendo 40 mujeres con esta enfermedad en el 2014, pero en el 2019 este número se ha reducido a 12 mujeres. En cuanto a la edad, se demostró que en el 2014 los pacientes con mayor predominio fueron en adultos jóvenes, pero a partir del 2015 esta particularidad cambio a adultos de entre 36 y 65 años¹¹.

El CM es un problema socio-sanitario ya que en los últimos años es evidente el incremento de esta neoplasia en las mujeres por lo cual es importante y necesario actuar en la prevención de esta enfermedad mediante información actualizada sobre el diagnóstico a través de marcadores tumorales (MT).

En los últimos años los MT más utilizados son el antígeno carbohidratado (CA 15-3) y el antígeno carcinoembrionario (CEA)¹², que se elevan en pacientes con metástasis, además estos marcadores predicen la respuesta terapéutica de pacientes con CM avanzado¹³, e información clínica para evaluar la progresión tumoral¹⁴.

Actualmente el seguimiento luego del tratamiento se centra en exámenes de imagen especiales de la mama como la mamografía y ecografía¹⁵, aunque estos métodos tienen una tasa de falsos negativos. En la mamografía esta tasa es de 4% a 34%, pero en la mayoría de los casos se maneja con valores del 10% al 20%¹⁶, mientras que en la ecografía se presente en un rango de 30,30 – 51,10%¹⁷.

Los factores que se relacionan con la aparición del CM posiblemente pueden ser causados por una combinación de factores hormonales (fisiológicos y terapéuticos), genéticos; otros fisiológicos no hormonales, ambientales y el estilo de vida¹⁸. En este tipo de neoplasia probablemente el estrógeno desempeña una función importante en su desarrollo al inducir el crecimiento de las células de la glándula mamaria, lo que aumenta la posibilidad de errores genéticos y por lo tanto, la aparición del cáncer¹⁹.

Algunos de los factores de riesgo a padecer esta neoplasia pueden ser modificables, otros no. Los primeros se relacionan con el medio ambiente o estilos de vida como: alimentación, actividad física, consumo de tabaco y alcohol, sobrepeso u obesidad²⁰.

Los no modificables hace referencia a la menarquia precoz, menopausia tardía, los factores genéticos, así como la edad, raza, antecedentes familiares de CM, antecedentes personales de enfermedades benignas de la mama son los que tienen una mayor importancia para ser considerados como un factor de riesgo en la génesis de dicha patología^{20, 21}.

Entre los antecedentes de las enfermedades benignas de la mama, se mencionan la mastopatía como la enfermedad fibroquística, las lesiones proliferativas no atípicas y la hiperplasia atípica, ésta última se considera lesión precursora histológica, asociadas con un mayor riesgo de desarrollo posterior del CM²⁰.

Los síntomas que se observan con mayor frecuencia en la mama es una masa indolora, engrosamiento, alteración en el tamaño, la forma o la apariencia, cambios en la piel como enrojecimiento, picaduras o hoyuelos, cambio en la apariencia del pezón o la piel alrededor (areola) y secreción anormal del pezón. En etapas avanzadas el CM podría erosionar la piel y hacer metástasis a distancia².

Por lo anteriormente expuesto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los marcadores tumorales más utilizados en el diagnóstico de CM?

La presente investigación es fundamental ya que el CM es la causa de muerte más frecuente en mujeres en la actualidad. Se sabe que si esta neoplasia es diagnosticada y tratada cuando aún se encuentra en la mama, es decir en los estadios I y II, la tasa de éxito del tratamiento es cercana al 100%.

Estudios recientes han demostrado que la determinación en serie del CA 15-3 y CEA durante el seguimiento postoperatorio de pacientes con CM puede ser útil para la detección precoz de la recidiva preclínica o enfermedad metastásica, además, el primero es un excelente indicador de pronóstico en pacientes con cáncer avanzado. Por otra parte, los niveles séricos de ambos pueden utilizarse para predecir la respuesta a la quimioterapia y proporcionar un seguimiento en pacientes con CM metastásico²².

Por ello, es importante la búsqueda e identificación de información actualizada sobre los diferentes marcadores tumorales que sean útiles para el diagnóstico de esta enfermedad que junto con otros métodos permitan identificar el CM en etapas tempranas, para poder de esta manera contribuir en un diagnóstico oportuno y brindar una mejor calidad de vida a las mujeres que presenten esta patología. Estos resultados proporcionarán información sobre los factores de riesgo, la clínica y los marcadores tumorales, lo que ayudará a considerar las mejoras a futuro de este tipo de análisis. Este estudio también permitirá generar evidencia sobre este tema para futuras investigaciones.

El objetivo de este trabajo es investigar los diferentes tipos de marcadores tumorales utilizados en el diagnóstico del cáncer de mama, mediante investigación bibliohemerográfica, realizada en bases de datos científicas del área de la salud.

- Describir las características epidemiológicas y clínicas del cáncer de la glándula mamaria mediante la revisión de publicaciones científicas.
- Determinar los tipos histológicos más frecuentes en la neoplasia maligna mamaria.
- Analizar los marcadores tumorales mayormente utilizados en la actualidad en el diagnóstico del cáncer de mama.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Anatomía

La mama es una unidad anatómica formada por tejido glandular, tejido conectivo y piel. Consta de 15 a 20 lóbulos de morfología cónica; cada lóbulo se subdivide en lobulillos, que a su vez en acinos. Cada lóbulo se resuelve en un conductillo de excreción. En la parte central de la mama sobresale el denominado complejo areola-pezones. La unidad funcional de la mama, designada como ducto-lobulillar, está compuesta por el conducto terminal intralobulillar, los acinos y el tejido fibroso del estroma intralobulillar²³. (Ver anexo 1 y 2).

Cáncer

Es un crecimiento tisular patológico causado por la proliferación continua de células anormales, que ocasiona una enfermedad con la posibilidad de elaborar sustancias con actividad biológica nociva, por su capacidad de expandirse localmente o por su potencial de invasión y destrucción de los tejidos adyacentes o en su trayecto que se conoce como metástasis. Representa un amplio grupo de enfermedades diferentes que afectan a distintos órganos como: mama, pulmón, estómago, hígado y riñón²⁴.

Cáncer de mama

Es una neoplasia que se caracteriza por el crecimiento celular desordenado, acelerado y descontrolado con cambios genéticos, las cuales intervienen en el ciclo celular suprimiendo o estimulando su continuidad en diversos tejidos de la glándula mamaria²⁵.

Los tumores pueden ser benignos o malignos; los primeros están formados por células de aspecto normal, y no poseen la capacidad de invadir tejidos circundantes y propagarse a otras partes del cuerpo; en cambio los tumores malignos están conformados por células de aspecto anormal, capaces de invadir tejidos cercanos y difundirse a otras partes del cuerpo¹⁹.

Estadios del cáncer de mama

La herramienta más utilizada para la estadificación es el sistema TNM (Tumor, Nódulo y Metástasis). Hay cinco etapas principales: la etapa 0 (cero), que representa el carcinoma ductal in situ no invasivo, y las etapas I a IV, que es el cáncer de mama invasivo²⁶. En el Anexo 3 y 4 se detalla por completo.

Epidemiología

El CM tiene una alta incidencia y mortalidad en los países desarrollados, posiblemente debido a diferencias en el estilo de vida si se compara con los países emergentes. En estos países, entre 1980 y 2020, el pronóstico ha mejorado observándose una disminución del 40% en la mortalidad por edades. Este progreso se debe a la introducción de programas de detección temprana y protocolos de tratamiento estandarizados. La detección precoz y el acceso a tratamiento efectivo son un reto para países subdesarrollados, a pesar de que existen intervenciones rentables al momento del diagnóstico².

Entre los grupos etarios, alrededor de 2 de cada 3 padecen CM y se presenta en mujeres de 50 años, con un diagnóstico de más del 75% de casos después de la menopausia. En cambio, el mayor número de defunciones se da en mujeres de 35 a 55 años. Pero en estos últimos años se está evidenciando más casos de CM en edades tempranas a partir de los 20 años²⁰.

Cada año, las estadísticas a nivel mundial indican más de un millón de casos nuevos, y 1 de cada 8 mujeres que tienen riesgos de padecer esta neoplasia a lo largo de su vida con un porcentaje de 12,20 y 1 de cada 28 tiene el riesgo de morir a causa de esta enfermedad²⁷.

Factores de riesgo

El riesgo se relaciona con los factores ambientales y estilos de vida, de igual manera incluyen la variación geográfica en incidencia y mortalidad, tanto entre los diferentes países como en áreas urbanas y rurales. También hace referencia a factores culturales, dietéticos que son fundamentales²⁸.

Sexo

Se presenta en el 99% en mujeres y en hombres menos del 1% de los casos²⁹.

Edad

La edad es el segundo factor de riesgo más significativo. La incidencia aumenta gradualmente con la edad, siendo la mayoría de los casos diagnosticados alrededor de los 40 años. Un 1,50% de los casos se presentan incluso antes de los 30 años. En la premenopausia, la frecuencia aumenta progresivamente entre los 45 y 55 años, manteniéndose relativamente constante hasta los 65 años. Después de la menopausia, la frecuencia experimenta un declive^{28, 30}.

Antecedentes familiares

Las mujeres que presentan CM en sus familiares, sobre todo en primer grado tienen mayor riesgo de sufrir la enfermedad que el resto de la población. Estos antecedentes se pueden clasificar en:

- **Esporádico:** sin antecedentes durante dos o más generaciones. Es el más usual entre 65 a 70% de los casos²⁸.
- **Familiar:** se presenta entre el 15 al 20% de pacientes. Entre los principales elementos de la historia familiar que implican riesgo son:
 - Los familiares de primer grado, como la madre, las hermanas, las tías y la abuela materna, tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, especialmente si hay más de un familiar afectado. El riesgo aumenta cuanto más joven sea el familiar con CM.
 - Familiares paternos y de segunda línea también tienen influencia en esta neoplasia, aunque la probabilidad es más baja^{22, 30}.
- **Hereditario:** los factores genéticos primarios son los más importantes en la etiología del tumor, pero es el menos habitual y representa del 5-10% de todos los casos. Las mutaciones se asocian al gen BRCA (*Breast cancer*), específicamente en BRCA-1 y BRCA-2, se ha demostrado que se asocian a un riesgo muy aumentado^{28, 31}.

Menarquia precoz (< 12 años) y menopausia tardía (> 50 años)

Estos son dos claros factores de riesgo debido a que establecen una mayor exposición temporal > 30 años del tejido glandular mamario a los estrógenos ováricos. Las mujeres que presentan una menopausia natural antes de los 45 años tienen menor riesgo que una de su misma edad con menopausia a los 55 años. Una ooforectomía antes de los 40 años puede reducir el riesgo de padecer carcinoma de mama y representa el 75% de los casos²⁸.

Paridad y edad del primer embarazo:

- La mujer nulípara tiene mayor riesgo porque en el embarazo induce la diferenciación del tejido mamario y la resistencia a la transformación neoplásica a través de varios cambios hormonales^{28, 32}.
- La esterilidad puede dar lugar a una prolongada exposición a los estrógenos, conocida como ciclos anovulatorios, sin la contraparte de la progesterona. Esto puede

provocar un crecimiento excesivo en el número de células que revisten los conductos galactóforos, conocido como hiperplasia, seguido de una desorganización epitelial (atipia) y, en última instancia, aumentar el riesgo de desarrollar CM. Por otro lado, el embarazo puede considerarse como un factor de protección; sin embargo, este efecto protector suele observarse con mayor claridad en mujeres que tienen más de 4 o 5 hijos, lo que ayuda a reducir el riesgo³⁰.

- La edad del primer embarazo < 25 años, algunos autores incluso mencionan que tener el primer hijo antes de los 20 años significa tener disminución del riesgo en un 50% con relación a las nulíparas. El tener el primer hijo después de los 35 años aumenta el riesgo tres veces más²⁸.

Factores étnicos y raciales

Ciertos grupos étnicos incluidos los judíos con ascendencia judía askenazi tienen la mutación del gen BRCA es por eso que poseen mayor riesgo, independientemente de otros factores³³.

Las mujeres de raza blanca tienen mayor riesgo, pero las de raza negra pueden padecer un tipo de cáncer más agresivo, en estadios avanzados a temprana edad. Esto se debe a que tienen diferencias en la biología, otras afecciones de salud no tienen recursos económicos para una atención médica de mejor calidad, mínimo acceso a la mamografía, y no tienen un estilo de vida adecuado como: mala alimentación, no realizan actividad física, etc^{26, 34}.

Lactancia materna

No está claro si tiene un efecto protector, pero algunos estudios recientes indican que la lactancia materna prolongada disminuye un 4,30% cada año que la paciente da de lactar y puede reducir el riesgo de cáncer^{22, 28}.

Tratamientos hormonales:

- Anticoncepción hormonal: No hay estudios que demuestren que el uso de anticonceptivos orales aumente el riesgo. Sin embargo, se recomienda que las mujeres con antecedentes familiares o hereditarios de CM no tomen anovulatorios orales²⁸.
- Terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos en la premenopausia. En uno de los últimos metaanálisis, el riesgo aumentó y fue estadísticamente significativo, pero está relacionado con la duración del tratamiento. Sin embargo, la THS aumenta el

riesgo de CM, no obstante, se evidencia su administración al reducir la morbilidad y mortalidad por osteoporosis y cardiopatías. Actualmente no existen datos concluyentes sobre la relación riesgo/ beneficio de la THS en pacientes con CM^{28,35}.

Hábitos y factores dietéticos:

- Alcohol: el consumo aumenta el riesgo en mujeres antes de la menopausia, provocando una acción directa de los productos del etanol en las membranas celulares del epitelio mamario incrementando los niveles de estrógenos^{20, 36}.
- Tabaco: aumenta el riesgo en mujeres premenopáusicas. Esto se debe a que los derivados del tabaco producen radicales libres bastantes reactivos que alteran el material genético ocasionando mutaciones²⁰.
- Ejercicio físico continuo y moderado puede reducir el riesgo en un 25% en mujeres físicamente activas en comparación con mujeres menos activas. De igual manera en mujeres postmenopáusicas menores de 45 años que realizan ejercicio físico pueden disminuir el riesgo³⁷.
- Dieta: una dieta a base de grasas saturadas, harinas refinadas, consumo excesivo de azúcar, conservadores y aditivos presenta un mayor riesgo, de igual manera el escaso consumo de verduras, frutas, pescado y vitaminas A, C y D, constituye un riesgo. En cambio, las personas vegetarianas y con hábito de vida con menos consumo de grasas tienen menos probabilidad de padecer esta neoplasia³⁶.
- Obesidad: este factor es de mayor riesgo en mujeres posmenopáusicas debido a que los ovarios ya no producen estrógenos y el tejido adiposo será la principal fuente de esa hormona, de tal forma que, los tejidos como es el parénquima mamario son muy sensibles a los estrógenos y están expuestos a un mayor estímulo en mujeres con obesidad³⁶.

Fisiopatología

En el CM implican varias vías, como la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/AKT) y la ruta Ras-Raf-MEK-ERK, que son responsables de proteger a las células de la apoptosis; pero cuando los genes que codifican estas vías presentan alguna mutación, el mecanismo de apoptosis pierde su funcionalidad. Los estudios han demostrado que la exposición prolongada a los estrógenos causa estas mutaciones²².

También pueden aparecer otras mutaciones, que corresponde de 5 al 10% de todos los casos de CM. Estos tumores hereditarios se relacionan con la mutación del gen BRCA. Los genes conocidos más importantes son BRCA-1 que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 y BRCA-2 en cromosoma 13. Ambos son genes supresores del tumor²⁹.

- El gen BRCA-1 posee una herencia autosómica dominante que se relaciona a un mayor riesgo de padecer CM que corresponde del 37 al 85%.
- El gen BRCA-2 va aumentando el riesgo, además de sufrir cáncer de ovario, páncreas, vesícula o vía biliar, estómago, próstata y faringe²⁹.

Mutaciones

En el CM el resultado de las mutaciones en BRCA-1 y BRCA-2, se genera de acuerdo con el modelo de pérdida de heterocigosidad, en el que la primera mutación es heredada y es seguida por una mutación somática en el alelo restante en una célula vulnerable. Principalmente las neoplasias se producen por mutaciones sin sentido con cambio en un único nucleótido y con la aparición de un codón que es recopilado para un aminoácido diferente, que afectan al BRCA-1 y BRCA-2³⁸.

Alrededor del 75% de mujeres portadoras con mutaciones en el gen BRCA-1 posee fenotipos de cáncer triple negativo, principalmente en aquellas con diagnóstico antes de la menopausia ya que de manera general se diagnostica en mujeres más jóvenes. Por otra parte, el fenotipo de las mutaciones que están asociadas al BRCA-2 es muy similar al de tumores esporádicos no hereditarios y se diagnostican a edades iguales al cáncer esporádico; igualmente, se asocian más a mutaciones en p53³⁸.

Riesgo

En el gen BRCA-1 tienen un riesgo del 57% de desarrollar CM a los 70 años de edad, mientras que los portadores de mutaciones en BRCA-2 tienen riesgos del 49%. En cambio, a los 80 años el riesgo aumenta drásticamente al 81% en portadores de mutaciones en BRCA-1 y más del 83% en portadores de mutaciones en BRCA-2. Pero el riesgo absoluto puede variar en función de la mutación específica, la etnia y el género³⁸.

Clasificación molecular

Las células del CM tienen receptores en la superficie, así como en su citoplasma y núcleo, los más fundamentales son los relacionados al estrógeno, progesterona y a la proteína HER2 (Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano). Con la presencia de estos receptores, el CM puede clasificarse de la siguiente forma:

- Luminal A: se encuentra los receptores positivos para estrógeno y progesterona, posee buen pronóstico y responde bien a la terapia hormonal, con un índice de proliferación menor del 20%.
- Luminal B: se divide en luminal B/HER2 positivo que tiene receptores positivos de progesterona, estrógeno y HER2, tiene peor pronóstico que luminal A y responde bien a una inmunoterapia y terapia hormonal. En cambio, el luminal B/HER2 negativo, que tiene receptores positivos para estrógeno y progesterona, pero HER2 negativo se relaciona con un alto riesgo de proliferación celular y una buena respuesta a la terapia hormonal.
- HER 2+: no tiene receptores positivos para estrógeno y progesterona, pero sí para HER2, también cuenta con un pronóstico intermedio, tiene una buena respuesta a la inmunoterapia y rara vez responde a la quimioterapia.
- Triple negativo: no posee ninguno de los tres receptores y son de mal pronóstico. Se puede presentar en pacientes jóvenes y se caracterizan porque proliferan rápidamente. Tiende a responder bien a una quimioterapia, pero son propensos a recaer fácilmente²².

Manifestaciones clínicas

Por lo general el CM precoz no causa síntomas, sin embargo, el signo más temprano y común es la aparición del tumor en un 75% de los casos seguido de secreción del pezón que se da en el 10% ^{22, 28}.

Nódulo mamario palpable

La palpación de un nódulo de consistencia más firme, con bordes irregulares y sin dolor es sospechoso del proceso infiltrativo. Su tamaño mínimo suele ser de 10 mm, sin embargo, esto dependerá del volumen y consistencia de la mama^{28, 39}.

Secreción por el pezón

Puede ser hemorrágico, de claro a amarillento o verdoso evidenciándose como pus³⁹.

Dolor mamario

En la enfermedad mamaria el dolor es un síntoma muy habitual, pero a menos que este asociado con nódulos palpables, rara vez se sospecha de un CM, solo el 5% de los cánceres son dolorosos²⁸.

Alteraciones del pezón

La retracción del pezón suele ser la causa de cambios benignos en la mama, especialmente en enfermedades inflamatorias o infecciosas de la zona. Sin embargo, si se manifiesta en una mujer que anteriormente tenía un pezón normal, se sospecha de una lesión maligna subyacente. Las neoplasias malignas retroareolares pueden infiltrar los tejidos superficiales y provocar una retracción secundaria del pezón²⁸.

Otros signos exploratorios que se hallan son las retracciones o depresiones de la piel que se ubica por encima del proceso neoplásico, cambios dérmicos del tipo de edema conocido como piel de naranja y enrojecimiento en el cáncer localmente avanzado o inflamatorio^{28, 29}.

Tipos de cáncer de mama

Se clasifican en no invasivos (in situ) e invasivos dependiendo de si está afectada o no la membrana basal³¹. El carcinoma no invasivo no se propaga más allá de los conductos ni los lobulillos de la mama. La mayoría de las neoplasias mamarias comienzan en los conductos o lóbulos y se denominan carcinomas ductales o lobulillares. Mientras que el carcinoma invasivo es un cáncer que se disemina a los tejidos circundantes o a órganos distantes³⁹, como: huesos, pleura, pulmón, hígado dando lugar a una metástasis a distancia³⁵.

Carcinomas no invasivos

Se denomina afección precancerosa cuando esta se encuentra en una etapa inicial. Este cáncer se caracteriza por el hecho de que las células malignas no se han propagado hacia otros órganos⁴⁰. Se dividen en:

- **Carcinoma ductal *in situ*:** se caracteriza porque permanece únicamente en el revestimiento de los conductos galactóforos y no se propaga fuera del mismo³⁹. Se le considera precursor del CM invasivo y no presenta riesgo de muerte. Suele ser asintomático, la valoración clínica y una mamografía podrían detectarlo⁴⁰. La mamografía muestra una lesión necrótica central con microcalcificaciones agrupadas en molde³¹. (Ver figura 1).

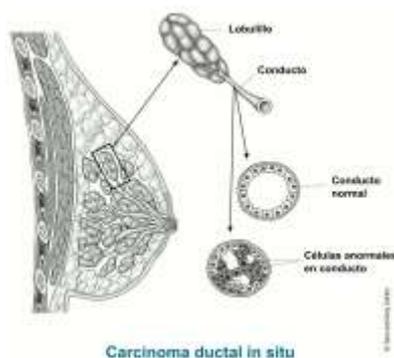


Figura 1. Carcinoma ductal *in situ*.

Fuente: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno.html>.

- **Carcinoma lobulillar *in situ*:** Este cáncer se encuentra sólo en los lóbulos y no invade el estroma subyacente³⁹. Generalmente se detectan mediante la valoración clínica y la mamografía, para posteriormente ser confirmado el diagnóstico mediante biopsia. Suelen ser bilaterales y multicéntricos³¹.

Carcinomas invasivos

Es aquel que invade más allá de la membrana basal y se introduce en el estroma mamario, desde donde puede llegar a invadir los vasos sanguíneos, ganglios linfáticos regionales y a distancia³¹.

Entre los principales tipos histológicos de carcinoma de mama se encuentran:

- Ductal (79%)
- Lobulillar (10%)
- Tubular (6%)

- Mucinoso (2%)
- Medular (2%)
- Papilar (1%)
- Metaplásico (1%)³¹.

Carcinoma ductal invasivo (CDI)

El CDI es el tipo más frecuente de CM. Alrededor de 8 de cada 10 neoplasias de mama son CDI. Este tipo de cáncer empieza en las células que revisten los conductos galactóforos. De allí invade la pared del conducto y crece en los tejidos mamarios cercanos. En esta etapa se presenta la metástasis extendiéndose a otras partes del cuerpo mediante el sistema linfático y torrente sanguíneo⁴¹.

Carcinoma lobulillar invasivo (CLI)

En este tipo de cáncer se puede presentar la metástasis. Comienza en los lobulillos. Alrededor de 1 de cada 10 neoplasias de mama invasivos son CLI. Esta neoplasia puede ser más complicada de identificar en un examen físico y una mamografía. En comparación con otros cánceres invasivos, es más posible que afecte a ambas mamas, observándose que alrededor de 1 de cada 5 mujeres puede presentar afectación mamaria bilateral⁴¹.

Marcadores tumorales

Los MT son principalmente moléculas de glicoproteína que tienen la capacidad de aparecer en presencia de cáncer, ya sea como respuesta del hospedero a un tumor o como un producto del propio tumor y refleja el crecimiento tumoral permitiendo conocer la presencia, evolución o respuesta al tratamiento de un tumor maligno^{42,43}. Por lo tanto los MT se pueden considerar como indicadores de la presencia de una neoplasia⁴².

Desafortunadamente, estos marcadores no son específicos en un cáncer, y se puede encontrar en concentraciones significativas en algunas condiciones fisiológicas o patológicas no tumorales. Por esto, el dato más importante a considerar serán los cambios en su concentración, si ésta aumenta de forma anormal, se puede considerar una señal de alarma⁴².

Principales marcadores tumorales del cáncer de mama

CA 15-3

Es una glucoproteína de alto peso molecular asociada con la mucina epitelial polimórfica (MUC1). Se ha comprobado como un poderoso indicador de pronóstico en pacientes con cáncer avanzado, así como un predictor independiente de la primera recurrencia. Se puede considerar su uso clínico para predecir la evolución de un paciente y para determinar si el tratamiento está funcionando o no⁴⁴.

La proteína CA 15-3 se detecta en el suero de pacientes con CM, donde se une a la proteína MUC1. Este análisis tiene como finalidad evaluar la presencia de metástasis en el cuadro clínico, incluso en casos de pacientes asintomáticos. La elevación de la concentración normal de este marcador se correlaciona con un pronóstico desfavorable⁴⁵. En mujeres saludables el valor es ≤ 37 U/ml. También se ha informado a cerca de elevaciones en diferentes tipos de cáncer como: hígado, pulmón, ovario y colorrectal⁴⁶.

CEA

Es una glucoproteína oncofetal y se detecta en la sangre venosa periférica. En adultos, esta proteína suele producirse en cantidades pequeñas incluso en ausencia de una neoplasia. Si se encuentran niveles elevados puede indicar la presencia de cáncer de cuello uterino, pulmón, mama, entre otros⁴⁵.

Este marcador tiene una alta tasa de especificidad por lo que también se utiliza para seguimiento de otros tipos de cáncer, este marcador no es específico para detectar la enfermedad, pero se utiliza para evaluar el tratamiento, para determinar si se ha producido metástasis o si el tumor ha retrocedido. No obstante, un aumento continuo de los niveles de CEA es una señal que el tratamiento no está funcionando⁴⁵.

Los valores en suero de adultos saludables normalmente son ≤ 5 ng/ml, sin embargo, si los valores del suero exceden 5 veces el valor de referencia normal el rango se toma como indicativo de malignidad⁴⁷.

CA 27-29

Este antígeno está compuesto de carbohidratos, este marcador se utiliza en neoplasias malignas y benignas de varios tipos, a pesar de ello, se ha observado que en

aproximadamente en el 80% de las pacientes con CM, los niveles de este marcador se presentaron elevados⁴⁵.

El CA 27-29 es una prueba más nueva que la de CA 15-3 pero no es mejor para detectar el cáncer en una etapa inicial ni avanzada. Esta prueba mide el mismo marcador que la prueba del CA 15-3. Los niveles de este marcador pueden utilizarse junto con otros procedimientos como las mamografías y niveles de otros marcadores tumorales, para controlar la recidiva en las mujeres con CM en etapas II y III previamente tratadas. El rango normal es <40 U/ml⁴⁸.

Métodos diagnósticos

Radioinmunoensayo (RIA)

Es un tipo de inmunoensayo que se basa en la formación de un complejo antígeno-anticuerpo (ag-ac), lo que le dota de una gran especificidad unida a la sensibilidad de los métodos radiológicos. Usa isótopos radioactivos y es in vitro ⁴⁹.

Este método se basa en el reconocimiento de un antígeno presente en una muestra por parte de anticuerpos dirigidos contra este antígeno. Esto significa que, a medida que se incrementa la concentración de antígeno no marcado, una mayor cantidad de éste se une al anticuerpo, desplazando a la variante marcada. Los antígenos unidos se separan entonces de los no unidos y se mide la radiactividad de los antígenos libres que quedan en el sobrenadante. Se puede generar una curva de unión utilizando un estándar conocido, lo que permite derivar la cantidad de antígenos en el suero del paciente⁴⁹.

Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA)

Es un tipo de luminiscencia o un inmunoensayo que utiliza la reacción ag-ac para el análisis cualitativo o cuantitativo de sustancias en fluidos biológicos mediante la emisión de descargas eléctricas. En este método las moléculas excitadas se producen directamente en el transcurso de una reacción química y estas se desactivan emitiendo luz, una parte de la energía liberada por esta reacción se emite a modo de radiación luminosa, estas reacciones son la base de numerosas determinaciones⁵⁰.

Esta reacción tiene una gran sensibilidad y ha sido puesta a punto para determinar el analito con la ayuda del equipo que dispone de un generador de ozono incorporado. El luminol es

el compuesto más utilizado para realizar diferentes aplicaciones mediante el método electroquimioluminiscencia⁵⁰.

Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)

Esta técnica se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, por ejemplo, un colorante puede ser medido espectrofotométricamente. Este principio tiene muchas de las propiedades de un inmunoensayo ideal: es versátil, robusto y simple⁵¹.

Es una técnica biomolecular que combina la especificidad de un anticuerpo con la sensibilidad de los ensayos enzimáticos. Al igual que otras tecnologías la técnica de ELISA se basan en anticuerpos específicos para unirse al antígeno diana. La especificidad de la interacción ag-ac es el elemento más crucial de la estrategia de detección⁵².

Inmunoensayo por micropartículas (MEIA)

Es una técnica de inmunoensayo cuyo funcionamiento se basa en el aislamiento de complejos formados por la combinación de ac-ag, en la superficie de fase sólida de determinadas micropartículas⁵³.

En la actualidad, MEIA es capaz de automatizar la medición de moléculas de mayor tamaño gracias a las múltiples adaptaciones que se han realizado. De esta forma, este método es capaz de realizar mediciones de moléculas grandes como pueden ser determinados marcadores asociados con el análisis metabólico, de fertilidad, cardíaco, tiroides, etc. Hay que tener en cuenta que los componentes trabajan junto a la muestra para producir una señal y, posteriormente, generar el correspondiente resultado de la prueba. Además, por lo general, esta técnica de inmunoensayo usa un formato no competitivo, de tal forma que la concentración de analito es completamente proporcional a la concentración de señal⁵³.

Tratamiento

El tratamiento del CM se basa principalmente en la terapia local, como es la cirugía y radioterapia. En cambio, en la terapia sistémica se encuentra la quimioterapia, hormonoterapia y terapia dirigida^{22,39}.

Cirugía

El tratamiento quirúrgico permite eliminar la mayor cantidad de células malignas, valora la presencia de metástasis y restaura la forma de la mama.

Se clasifica en:

- Cirugía de conservación de la mama que se extirpa solo la parte afectada de la mama por el cáncer.
- Mastectomía se extirpa toda la mama e incluso todo el tejido mamario. Cabe destacar que una de las partes esenciales de estos procedimientos es la estadificación de la axila²². En los pacientes con tumores localmente avanzados se considera la administración de tratamiento sistémico y, si la respuesta no es buena, se considerará la cirugía conservadora; en caso contrario el tratamiento debe ser la mastectomía²⁹.

Radioterapia

Es el tratamiento que utiliza rayos o partículas de alta energía para eliminar las células malignas. El uso de la radioterapia depende del tipo de cirugía que se efectuó, así como si el cáncer involucra metástasis, tamaño y la afección a la piel. Los principales tipos de radioterapia que se utilizan para tratar el CM son radioterapia externa y braquiterapia²².

En estadios avanzados, la radioterapia posee un papel muy importante en la reducción de las metástasis sintomáticas localizadas, se debe administrar después de la cirugía para la descompresión de metástasis intracraneales o vertebrales posterior a la fijación de fracturas patológicas²⁹.

Tratamiento hormonal

Este tipo de terapia se emplea en mujeres con CM con receptores positivos (ER-positivo y/o PR-positivo) posterior al tratamiento quirúrgico para prevenir el riesgo de recidiva. Los fármacos más utilizados son el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa²².

Quimioterapia

Es muy importante en el tratamiento sistémico del CM junto a la hormonoterapia²⁹. Está dividida en quimioterapia adyuvante y neoadyuvante.

- **Quimioterapia adyuvante**

Se trata de la quimioterapia luego de un tratamiento quirúrgico, que elimina las células cancerosas que aún haya permanecido, reduciendo significativamente el riesgo anual de muerte y de recidiva, en pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas, pero a costa de una toxicidad significativa a corto y a largo plazo^{22, 29}.

- **Quimioterapia neoadyuvante**

Se administra antes de una cirugía o se usa como terapia estándar cuando no es posible realizarla, es decir, para aquellos tumores inabarcables quirúrgicamente de entrada^{22, 54}. Los fármacos más utilizados son la doxorubicina, epirubicina, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida y el carboplatino²².

Terapia dirigida o biológica

Se utilizada cuando los medicamentos de quimioterapia no son eficaces, como en el CM HER2 positivo. El fármaco más utilizado en esta terapia es el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG frente a HER2, que inhibe la propagación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Éste puede usarse antes de la cirugía para tratar el CM en etapa inicial, o para tratar el CM avanzado^{22, 55}.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Tipo de Investigación

Enfoque

Es de tipo cualitativo ya que se basó en información que permita caracterizar el diagnóstico de cáncer de mama mediante marcadores tumorales.

Nivel

El estudio fue de carácter descriptivo porque se basó en las variables del objeto de estudio sobre el diagnóstico de cáncer de mama mediante marcadores tumorales por medio de la recopilación documental de fuentes principales como libros, artículos de revista y datos de sitios web.

Diseño

Se estableció una estrategia de tipo documental y no experimental debido a que se recopiló información relevante de diferentes bibliografías sobre el diagnóstico de cáncer de mama mediante marcadores tumorales para ayudar, relacionar, ampliar, y organizar los datos. Con el objetivo de obtener la mayor información posible que sustente teórica y científicamente el tema de estudio.

Cohorte

La investigación fue de cohorte transversal porque se realizó en un solo bloque de resultados en un periodo determinado ya que se buscó información científica en varias fuentes bibliográficas actualizadas y de carácter relevante, en la base de datos científicos desde el 2013 hasta el 2023.

Según la cronología de los hechos

La cronología de esta investigación fue retrospectiva debido a que el estudio se inició posterior a los hechos y los datos de varios estudios que se encuentran plasmados en artículos científicos de revistas o sitios de publicaciones reconocidas que se relacionan con el tema de investigación.

Población

Mediante las palabras claves como: cáncer de mama, marcadores tumorales, CA 15-3 y CEA se obtuvo la población de esta investigación que estuvo compuesta por 80 artículos científicos de diferentes publicaciones relacionados con el diagnóstico de cáncer de mama mediante marcadores tumorales. La búsqueda se realizó en PubMed, Google académico, Elsevier, Medigraphic, Scielo, ResearchGate, Redalyc, Dialnet y biblioteca de Solca.

Muestra

Se escogió 62 artículos científicos porque presentaron relación con el tema de esta investigación, sujetas a los criterios de inclusión y exclusión planteados. Todos estos artículos se refieren a los objetivos planteados, no obstante, se seccionó de acuerdo al objetivo requerido ya que en algunos artículos hacían referencia exclusivamente ya sea a la epidemiología, clínica, tipos histológicos y marcadores tumorales.

Proceso de recolección de información:

Esta investigación inició con la búsqueda de información científica durante el periodo de tiempo comprendido desde el 2013 al 2023. Para ello se consultó en las principales fuentes y bases de datos biomédicas: PubMed, Google académico, Elsevier, Medigraphic, Scielo, ResearchGate, Redalyc, Dialnet y biblioteca de Solca.

Se seleccionaron los artículos y documentos más relevantes publicados en los últimos 10 años todos relacionados con el tema de este estudio: Cáncer de mama, diagnóstico mediante marcadores tumorales.

Los idiomas de búsqueda fueron español e inglés. Las palabras clave a utilizar fueron en español: cáncer de mama, marcadores tumorales, CEA y CA 15-3. En inglés serían *breast cancer, tumor markers, CEA y CA 15-3*.

Los operadores booleanos a utilizar fueron: “AND”, “OR”, “NOT” cuando la revisión se hizo en el idioma inglés. Cuando se hizo en español, se utilizaron “Y”, “O” y “NO”. Se combinó las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos científicos válidos para el objetivo de trabajo. Se activó el término de búsqueda médica “MeSH” (*Medical Subject Headings*), cuando aparecieron palabras clave que generaron confusión en el buscador.

Una vez obtenida la información, se procedió a aplicar los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Artículos publicados en los últimos 10 años
- Artículos científicos que tengan información relevante con respecto al tema.
- Estudios publicados en los idiomas español e inglés.
- Fuentes bibliográficas que aporten información relacionada con los marcadores tumorales en el cáncer de mama.

Criterios de exclusión

- Artículos que tienen más de 10 años de antigüedad.
- Artículos a los que no se pudo tener acceso al texto completo.
- Artículos con información de recursos sin valor científico.
- Artículos que incluyan marcadores tumorales con relación a otras patologías.

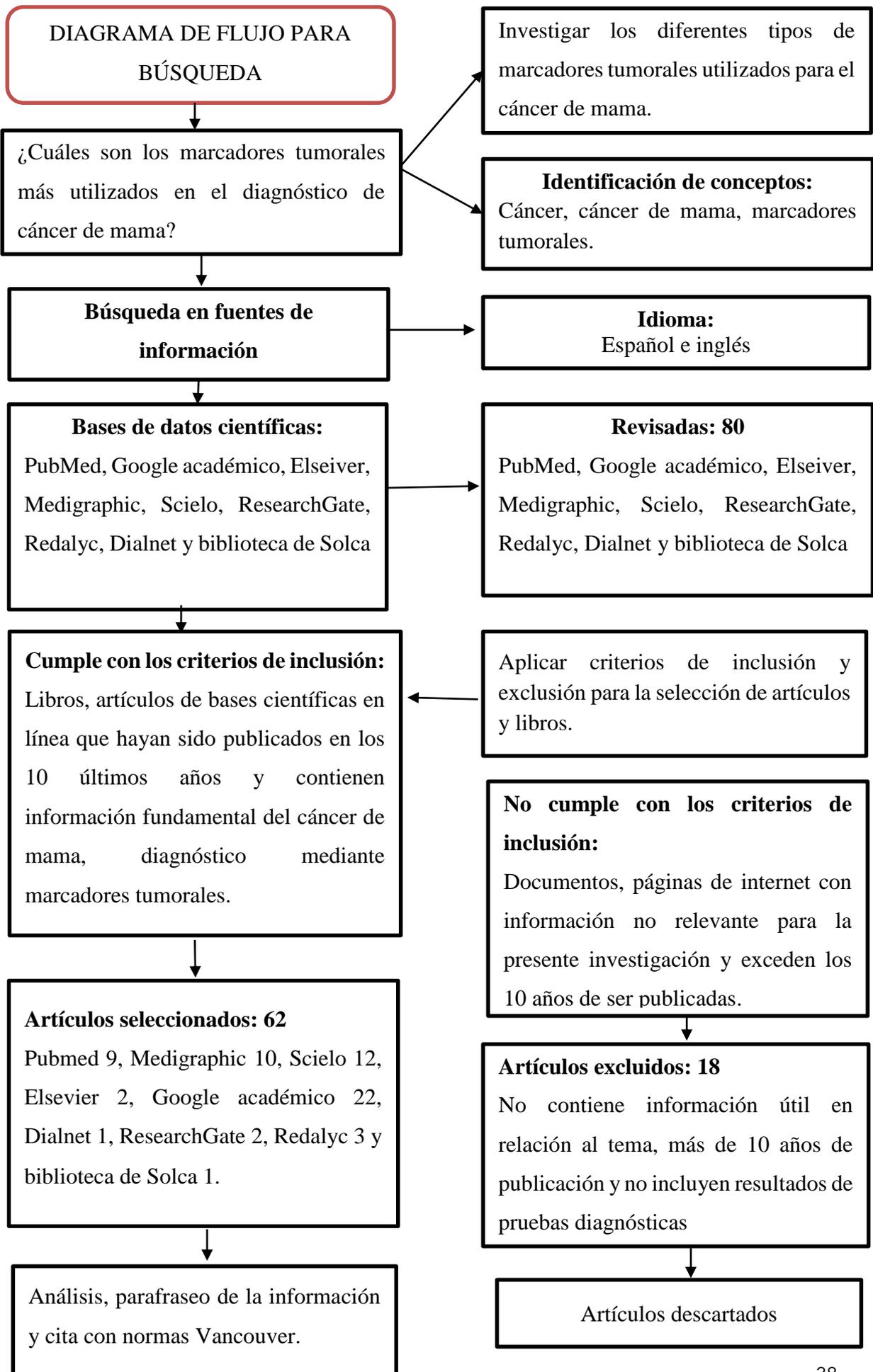
Métodos de análisis, y procesamiento de datos

En la selección de las fuentes bibliográficas se consideró el título, resumen y resultados de la investigación, para determinar el nivel de relación con el tema a tratar. Luego se realizó una lectura analítica de las fuentes. Seguidamente se seleccionó aquellas fuentes que se enmarcan en los criterios de inclusión y exclusión. Como último paso de aquellas fuentes seleccionadas se redactó la presente investigación.

Técnicas y materiales: Se aplicó la observación de varias fuentes bibliográficas para obtener la información valiosa que permitió realizar el estudio. Los materiales fueron todas las fuentes bibliográficas como libros, artículos y sitios web.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión bibliográfica no existen conflictos de interés y los resultados fueron empleados con fines científicos y no maleficentes. Cada una de las publicaciones citadas sigue las Normas Vancouver.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente proyecto se ha desarrollado con base a la consulta de las diferentes revistas científicas acerca de las características epidemiológicas, clínicas, los tipos histológicos más frecuentes y marcadores tumorales mayormente utilizados en la actualidad para el diagnóstico del cáncer de mama.

Tabla 1. Características epidemiológicas del cáncer de la glándula mamaria.

N°	CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS						POBLACIÓN	AUTOR Y AÑO
	G	E	ED	P	NS	CP		
1	F	>34	-	Urbana	-		60 pacientes	Vivas L. ⁵⁶
2	F	34-59	Preuniversitario	-	-	Blanca	30 pacientes	Ramírez et al. ⁵⁷
3	F	51	Primaria	Urbana	-	-	504 pacientes	Ramos et al. ⁵⁸
4	F	40-49	Primaria	-	Clase baja	Morena	39 pacientes	Gutiérrez et al. ⁵⁹
5	F	40-49	Secundaria	-	-	-	51 pacientes	Peralta et al. ⁶⁰
6	F	41-60	Secundaria	Urbana	-	-	202 pacientes	Torres et al. ⁶
7	F	46-60	Medio Superior	-	-	-	24 pacientes	Reina et al. ⁶¹

8	F	45-54	Tecnológico/ universitario	-	Clase baja	-	108 pacientes	Montalvo et al. ⁶²
9	F	45-60	-	-	-	-	60 pacientes	Areyan G. ²⁵
10	F	48-57	Primaria	-	-	-	109 pacientes	León et al. ⁶³
11	F	59	Primaria	Urbana	Clase baja	-	77 pacientes	García & Ruiz. ⁶⁴
12	F	52-55	Secundaria	-	Clase media	-	50 pacientes	Sifuentes et al. ⁶⁵
13	F	51-60	Primaria	Urbana	Clase baja	-	211 pacientes	Castro & Tuesca. ⁶⁶
14	F	55	Secundaria	-	Clase media	-	145 pacientes	Herrera et al. ⁶⁷
15	F	40-49	Primaria	-	-	-	2029 pacientes	Azpeitia N. ⁶⁸
16	F	50-60	Primaria	-	-	Morena	350 pacientes	Ramos et al. ⁶⁹
17	F	40-49	Primaria	-	-	-	122 pacientes	Guerra et al. ⁷⁰
DP	F:17	E: 40-60: 15	Primaria: 8	Zona urbana: 5	Clase baja:4	Morena: 2	-	-

G: Género E: Edad ED: Educación P: Procedencia NS: Nivel Socioeconómico CP: color de piel

DP: Dato más prevalente

Análisis

En la tabla 1 se revisaron 17 artículos con las características epidemiológicas del CM de diferentes países en un lapso de 10 años atrás con información relevante sobre la frecuencia de este tipo de cáncer con respecto al género, edad, educación, procedencia, nivel socioeconómico y color de piel.

En la investigación prevaleció el sexo femenino mencionado por los 17 artículos, la edad más frecuente fue de 40 a 60 años que hicieron referencia en los 15 artículos. Además 8 artículos presentaron el nivel de estudio en donde predominó la primaria. En relación a la procedencia se mencionaron en 5 artículos que fue en las zonas urbanas. En cambio, en el nivel socioeconómico en 4 artículos hacían referencia a la clase baja y con respecto al color de piel en 2 artículos mencionaron que eran morenas.

Discusión

El CM predomina en el sexo femenino, en el presente estudio es evidente que este tipo de neoplasia afecta a las mujeres en cualquier edad a partir de la pubertad, pero es más frecuente en edades avanzadas¹⁸, en los artículos analizados se presentan en un rango de 34 a 60 años de edad.

Para Vivas L.⁵⁶ esta neoplasia se diagnosticó en mujeres mayores a 34 años en un 71,60%, siendo la edad más frecuente entre 39 y 40 años en un porcentaje de 18,30 cada uno. Sin embargo, en el Hospital Público Regional de San Rafael, Mendoza de Argentina la edad promedio fue de 53 años, con un rango de 24 a 81 años en el cual el más habitual fue en pacientes de entre 40 a 49 años con un 27,50%⁶⁰. Otros estudios realizados por Gutiérrez et al.⁵⁹, Peralta et al.⁶⁰ y Guerra et al.⁷⁰ coinciden con la misma edad.

Sin embargo, para Castro & Tuesca.⁶⁶ este rango se evidencia en una edad más avanzada de 51 a 60 años, al igual que en el estudio de Ramos et al.⁶⁹ en un rango de 50 a 60 años. Para Torres et al.⁶ la edad más frecuente fue de 41 a 60 años, datos similares a los estudios de Reina et al.⁶¹ y Areyan G.²⁵ en rangos de edad de 46 a 60 y 45 a 60 respectivamente.

En cuanto a la educación de las mujeres con CM en diferentes estudios ya expuestos 8 de ellos respaldan al nivel de educación que es la primaria, seguidamente de la secundaria en 4 artículos, el nivel preuniversitario en 1 artículos, el nivel medio superior en 1 artículo, el

nivel tecnológico superior en 1 artículo y 2 artículos no aportaron información. La educación es de vital importancia ya que a niveles bajos de educación y la falta de información sobre el alcance de la prevención y detección temprana del cáncer conduce a un diagnóstico tardío y una tasa de supervivencia más baja.

En la procedencia autores como: Vivas L.⁵⁶, Ramos et al.⁵⁸, Torres et al.⁶, García & Ruiz.⁶⁴ y Castro & TUESCA.⁶⁶ hacen referencia que las personas residen en zonas urbanas lo que las expone a un mayor número de factores de riesgo debido a que no tiene un estilo de vida adecuado como: una mala alimentación, no realizan ejercicios físicos, etc.

Con respecto al nivel socioeconómico Gutiérrez et al.⁵⁹, Montalvo et al.⁶², García & Ruiz.⁶⁴ y Castro & TUESCA.⁶⁶ manifestaron que las pacientes son de clase baja lo que hace que tengan menos probabilidad al acceso a servicios médicos privados que permitan una detección temprana. En relación a la clase media como mencionan Sifuentes et al.⁶⁵ y Herrera et al.⁶⁷ que cuentan un mejor nivel socioeconómico para un diagnóstico oportuno.

En la investigación de Ramírez et al.⁵⁷ manifestó que el color de piel predominante en las pacientes fue blanco. En cambio, Gutiérrez et al.⁵⁹, Ramos et al.⁶⁹ hicieron referencia al color moreno. Cabe mencionar que las mujeres de raza blanca tienen mayor riesgo de desarrollar CM, pero las de raza negra pueden padecer un tipo de cáncer más agresivo, en estadios avanzados a temprana edad. Esto se debe a que tienen diferencias en la biología, otras afecciones de salud no tienen recursos económicos para una atención médica de mejor calidad y un estilo de vida inadecuado^{26, 34}.

Tabla 2. Factores de riesgo del cáncer de la glándula mamaria.

N°	FACTORES DE RIESGO											POBLACIÓN	AUTOR Y AÑO
	NO MODIFICABLES			MODIFICABLES									
	MP	MT	AF	N	PGT	THR	UA	HF	IBA	NPEF	O/S		
1	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	x	202 pacientes	Torres et al. ⁶
2	-	-	-	-	-	x	-	x	X	x	x	145 pacientes	Herrera et al. ⁶⁷ .
3	x	x	-	-	x	-	x	x	X	-	-	50 pacientes	Sifuentes et al. ⁶⁵
4	x	-	x	x	-	-	-	-	-	-	x	1315 pacientes	Gómez et al. ⁷¹
5	x	x	-	x	-	-	x	x	X	-	-	135 pacientes	Ramos et al. ²¹
6	-	x	x	-	-	-	-	-	X	-	-	80 pacientes	Mesa et al. ⁷²
7	x	x	x	x	-	-	x	x	X	-	-	122 pacientes	Guerra et al. ⁷⁰
8	x	x	x	x	x	-	-	x	X	-	x	46 pacientes	Gómez et al. ⁷³
9	x	x	x	x	-	-	-	x	-	x	x	300 pacientes	Cortina et al. ⁷⁴
10	-	-	-	-	-	x	x	-	-	-	-	97 pacientes	Díaz et al. ¹⁷
11	-	-	x	-	x	-	x	x	-	-	-	46 pacientes	Rondón & Morales. ⁷⁵
12	-	-	x	-	-	-	-	x	X	-	-	308 pacientes	Ramos et al. ⁵⁸
13	-	-	-	-	-	-	-	x	X	-	-	83 pacientes	Pla M et al. ⁷⁶

14	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	x	36 pacientes	Aparicio et al. ⁷⁷
15	-	-	x	-	-	-	x	x	-	-	-	76 pacientes	Sánchez et al. ⁷⁸
16	-	-	-	x	x	X	x	x	-	x	-	23 pacientes	Ramírez et al. ⁵⁷
17	x	x	x	x	-	-	x	x	X	-	x	107 pacientes	López et al. ¹
18	-	x	x	-	x	-	x	-	-	-	-	101 pacientes	García et al. ⁷⁹
19	x	x	-	x	x	-	-	x	X	-	x	296 pacientes	Rivera et al. ²⁷
20	-	-	x	-	-	-	x	-	-	-	-	109 pacientes	León et al. ⁶³
\bar{x}	9	11	12	8	6	3	9	13	10	3	6	-	-

MP: Menarquía precoz MT: Menopausia tardía AF: antecedentes familiares N: Nuliparidad PGT: Primera gestación tardía THM: Terapia hormonal de reemplazo UA: uso de anticonceptivos HF: Hábito de fumar IBA: Ingesta de bebidas alcohólicas NPEF: No practica ejercicios físicos S/O: Sobrepeso/obesidad \bar{x} : promedio

Análisis

En la tabla 2 se analizaron 20 artículos científicos relacionados con los factores de riesgo más frecuentes en el CM, entre ellos los no modificables como: menarquía, menopausia y antecedentes familiares. En cambio, en los modificables se encontró: nuliparidad, primera gestación tardía, terapia hormonal, hábito de fumar, ingesta de bebidas alcohólicas, obesidad y la práctica de ejercicios físicos.

La información que se obtuvo durante esta investigación, sobre los factores de riesgo más frecuentes que presentaron las pacientes fueron hábito de fumar en 13 artículos, antecedentes familiares 12 artículos, menopausia tardía en 11 artículos e ingesta de bebidas alcohólicas en 10 artículos. En cambio, en los menos frecuentes presentaron: menarquía precoz, uso de anticonceptivos, nuliparidad, primera gestación tardía y obesidad. Por otra parte, los factores de riesgo adicionales como: no practicaban ejercicios físicos, uso terapia hormonal de reemplazo y sobrepeso.

Discusión

En el presente estudio se evaluó la menarquía precoz como factor no modificable. Gómez et al.⁷¹ realizó un estudio a 1315 pacientes con CM e indicó una menarquía precoz la cual fue antes de los 12 años. Estos últimos hallazgos concordaron con Sifuentes et al.⁶⁵, Ramos et al.²¹, Guerra et al.⁷⁰, Cortina et al.⁷⁴, Gómez et al.⁷³, Aparicio et al.⁷⁷, Rivera et al.²⁷ y López et al.¹. Por el contrario, en el estudio de Herrera et al.⁶⁷ encontró pacientes con CM de 10 a 15 años dificultando determinar si es precoz o normal en este grupo de mujeres y en 6 artículos se refería a una menarquía normal tras los 12 años.

Con respecto a la menopausia la mayoría de los autores como: Torres et al.⁶, Sifuentes et al.⁶⁵, Ramos et al.²¹, Guerra et al.⁷⁰, Mesa et al.⁷², Gómez et al.⁷³, Cortina et al.⁷⁴, Aparicio et al.⁷⁷, López et al.¹, García et al.⁷⁹ y Rivera et al.²⁷ mencionaron que las pacientes presentaron una menopausia tardía, es decir, después de los 50 años. Esto provoca que las células mamarias estén expuestas al estrógeno y progesterona durante más tiempo. Por su parte Herrera et al.⁶⁷ en su estudio hizo referencia a una menopausia normal (menor a los 50 años). De igual manera coincidió con otros autores como: Ramos et al.⁵⁸, Sánchez et al.⁷⁸, Díaz et al.¹⁷ y León et al.⁶³.

En el antecedente familiar Mesa et al.⁷², Ramos et al.²¹, Gómez et al.⁷³, Aparicio et al.⁷⁷, León et al.⁶³, García et al.⁷⁹ señalaron la presencia de antecedentes familiares de manera general sin especificar cuál era. Guerra et al.⁷⁰, Gómez et al.⁷¹, Cortina et al.⁷⁴, Rondón & Morales.⁷⁵ y Sánchez et al.⁷⁸ encontraron que el factor se asocia con la madre, es decir, es un antecedente de primer grado y presentan mayor riesgo de padecer esta neoplasia que el resto de la población.

Con respecto a la nuliparidad, los estudios de Gómez et al.⁷¹, Ramos et al.²¹, Guerra et al.⁷⁰, Gómez et al.⁷⁴, Cortina et al.⁷⁵, Ramírez et al.⁵⁷, López et al.¹ y Rivera et al.²⁷ señalaron que las pacientes no tenían hijos y eso aumenta el riesgo, debido a que si la mujer está embarazada, se induce una máxima diferenciación del tejido mamario y la resistencia a la transformación neoplásica a través de varios cambios hormonales^{28, 32}. En cambio Herrera et al.⁶⁷, Ramos et al.⁵⁸ y García et al.⁷⁹ manifestaron que las pacientes tenían de 1 a 3 hijos y puede considerarse un efecto protector.

En relación a la gestación tardía Sifuentes et al.⁶⁵, Gómez et al.⁷³, Rondón & Morales.⁷⁵, Ramírez et al.⁵⁷, García et al.⁷⁹ y Rivera et al.²⁷ mencionaron que las pacientes tuvieron el primer hijo después de los 35 años lo que hace que aumente el riesgo tres veces más de padecer esta neoplasia. Cabe destacar que si la edad del primer embarazo es menor a 25 años o incluso tener antes de los 20 años significa tener disminución de riesgo en un 50%²⁸. Torres et al.⁶, Herrera et al.⁶⁷, Ramos et al.²¹, Sánchez et al.⁷⁸ y López et al.¹ indicaron que la primera gestación fue antes de los 30 años.

En la terapia hormonal de reemplazo solo Herrera et al.⁶⁷, Gómez et al.⁷³ y Ramírez et al.⁵⁷ indicaron este factor de riesgo porque puede ocasionar un incremento de padecer CM ya que son fármacos formulados con estrógenos más progestágenos.

Las investigaciones de Sifuentes et al.⁶⁵, Ramos et al.²¹, Guerra et al.⁷⁰, Díaz et al.¹⁷, Rondón & Morales.⁷⁵, Sánchez et al.⁷⁸, López et al.¹ y León et al.⁶³ ponen de manifiesto que las pacientes que usaban anticonceptivos orales o implantes al contener estrógenos y progesterona ponen en riesgo a las pacientes.

Con respecto al hábito de fumar, considerado como un factor de riesgo modificable, la mayoría de autores como Herrera et al.⁶⁷, Sifuentes et al.⁶⁵, Ramos et al.²¹, Guerra et al.⁷⁰, Gómez et al.⁷³, Cortina et al.⁷⁴, Rondón & Morales.⁷⁵, Ramos et al.⁵⁸, Pla et al.⁷⁶, Sánchez et

al.⁷⁸, Ramírez et al.⁵⁷, López et al.¹ y Rivera et al.²⁷ señalaron que aumenta el riesgo de padecer CM, debido a que el tabaco produce radicales libres reactivos que podrían ocasionar mutaciones del material genético en la glándula mamaria²⁰.

El consumo de alcohol ocasiona un incremento de los niveles de estrógenos y una deficiencia de ácido fólico, por lo que este hábito incrementa el riesgo, así lo señalan los estudios de Herrera et al.⁶⁷, Sifuentes et al.⁶⁵, Ramos et al.⁵⁸, Mesa et al.⁷², Guerra et al.⁷⁰, Gómez et al.⁷³, Ramos et al.²¹, Pla et al.⁷⁶, López et al.¹ y Rivera et al.²⁷.

Por otro lado, Gómez et al.⁷³ manifestó que 46 pacientes tenían obesidad y esto se debe a un excedente consumo de grasas dando como resultado niveles altos de colesterol, los cuales participan en la conversión periférica de estrógenos, incrementando el riesgo³⁰, hallazgos similares encontraron Cortina et al.⁷⁴, Aparicio et al.⁷⁷, López et al.¹, Gómez et al.⁷¹ y Rivera et al.²⁷. Por otra parte, Torres et al.⁶ revisó 145 expedientes de pacientes que presentaron sobrepeso concordando con Herrera et al.⁶⁷.

Tabla 3. Características clínicas del cáncer de la glándula mamaria.

N°	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS										POBLACIÓN	AUTOR Y AÑO
	N	SP	DM	AA	RP/PI	CT	CP	PU	E	O		
1	x	x	x	-	x	-	-	X	-	-	344 pacientes	Orellana et al. ⁸⁰
2	x	x	-	x	-	-	x	-	-	-	1315 pacientes	Gómez et al. ⁷¹
3	x	x	-	x	x	-	-	X	-	x	79 pacientes	Luciano et al. ⁸¹
4	x	x	x	-	-	-	-	-	-	x	67 pacientes	Gainza et al. ⁸²
5	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	172 pacientes	Echeverz et al. ⁸³
6	x	x	x	x	-	x	x	-	-	x	24 pacientes	Hernández et al. ⁸⁴
7	x	x	x	-	x	-	-	-	-	x	29 pacientes	Puig et al. ⁸⁵
8	x	x	x	-	x	x	x	X	x	x	311.584 pacientes	Ryerson et al. ⁸⁶
9	x	-	x	-	-	x	-	-	-	-	592 pacientes	Unger et al. ⁸⁷
10	x	x	-	x	-	-	-	-	-	-	51 pacientes	Peralta et al. ⁶⁰
11	x	x	x	x	x	-	-	X	-	-	1117 pacientes	Pinto et al. ⁸⁸
12	x		x	x	x	-	-	-	-	-	119 pacientes	Cortez A. ⁸⁹
13	x	x	x	-	-	-	-	-	x	x	63 pacientes	Barrios D. ⁹⁰
\bar{x} :	13	11	11	6	6	3	2	4	2	7	-	-

N: Nódulo S: Secreción del pezón DM: Dolor mamario AA: Adenopatía axilar RP/PI: Retracción del pezón o de la piel CT: Cambio de tamaño CP: Cambio en la piel PU: Piel ulcerada E: Eritema O: Otros síntomas \bar{x} : promedio

Análisis

En la tabla 3 se analizaron 13 artículos científicos relacionados con las características clínicas más frecuentes del CM como: nódulo, secreción del pezón, dolor mamario, adenopatía axilar, retracción del pezón o la piel, ulceración, cambios de tamaño o de la piel, eritema, entre otros.

La información que se obtuvo durante la investigación, sobre las características clínicas que presentan los pacientes para el diagnóstico son: nódulo en los 13 artículos, secreción del pezón en 11 artículos y dolor mamario en 11 artículos. Las características clínicas con menos frecuencia fueron: adenopatía axilar, retracción del pezón o la piel, ulceración, cambios de tamaño o de la piel y eritema.

Discusión

Gainza et al.⁸² señaló que el CM en la mayoría de los casos en etapas iniciales se presenta de manera subclínica, detectable solo por estudios de imagen como: mamografía, ultrasonido y resonancia magnética. En cambio, en menor proporción, la forma de presentación común es el tumor no doloroso.

En esta revisión bibliográfica, todos los autores pusieron de manifiesto la clínica más frecuente es la presencia de nódulo. Luciano et al.⁸¹ además agregó la presencia de nódulo no doloroso en un 93,70%, de consistencia dura con un 44,30% y abscedado que corresponde a un 2,50%. Orellana et al.⁸⁰ indicó el tamaño del tumor con un promedio de 4,80 cm con invasión a los ganglios, mínimo de 0,50 y máximo de 16,10 cm y Unger et al.⁸⁷ por su parte mencionó que el promedio fue de 21 a 40 mm. Solo estos dos autores lo mencionaron, aunque no coincidieron en el tamaño.

Por otra parte, otro síntoma más habitual que se obtuvo fue la secreción del pezón. La mayoría de los autores como: Gómez et al.⁷¹, Luciano et al.⁸¹, Gainza et al.⁸², Echevez et al.⁸³, Hernández et al.⁸⁴, Puig et al.⁸⁵, Ryerson et al.⁸⁶, Pinto et al.⁸⁸ y Barrios D.⁹⁰ mencionaron esta manifestación clínica. Orellana et al.⁸⁰ y Peralta et al.⁶⁰ encontraron que la secreción del pezón era una telorragia.

Sierra et al.²⁸ hace referencia que el dolor mamario es otro síntoma muy frecuente. En este estudio gran parte de los autores como: Orellana et al.⁸⁰, Gainza et al.⁸², Echevez et al.⁸³,

Hernández et al.⁸⁴, Puig et al.⁸⁵, Ryerson et al.⁸⁶, Unger et al.⁸⁷, Pinto et al.⁸⁸, Cortez A.⁸⁹ y Barrios D.⁹⁰ indicaron esta clínica en las pacientes estudiadas.

En cuanto a la adenopatía axilar, Gómez et al.⁷¹, Luciano et al.⁸¹, Hernández et al.⁸⁴, Pinto et al.⁸⁸ y Cortez A.⁸⁹ señalaron este hallazgo en sus investigaciones. Además, Peralta et al.⁶⁰, incluyó que en los ganglios axilares no presentan un tumor palpable. Los demás autores no lo indicaron en sus trabajos.

Con respecto a la retracción del pezón autores como: Puig et al.⁸⁵, Cortez A.⁸⁹, manifestaron este cuadro clínico. Además, Orellana et al.⁸⁰, Luciano et al.⁸¹, Pinto et al.⁸⁸ y Ryerson et al.⁸⁶ agregaron la retracción de la piel. A pesar de que en este estudio la mayoría de los autores no lo mencionen, cabe destacar que es un síntoma muy importante ya que los tumores malignos atraen el tejido que tienen cerca, lo que provoca que se retraiga el pezón y se reduzca el tamaño de la glándula mamaria.

Luciano et al.⁸¹ agregó que el estadio más frecuente fue el I con 48,10%. En cambio, Unger et al.⁸⁷ y Echevez et al.⁸³ manifestaron el II con un 40,70% y 38,50% respectivamente y Cortez A.⁸⁹ hizo referencia al II A con 36%. Por su parte Gómez et al.⁷¹ señaló el III en un 54,75%. Barrios D.⁹⁰ indicó que las pacientes tenían metástasis con 50,80% sin manifestar a que órgano se diseminó. Según American Society of Clinical Oncology señala que hay cinco etapas principales del CM: la etapa 0 (cero), que representa el carcinoma ductal in situ no invasivo, y las etapas I a IV, que es el cáncer de mama invasivo²⁶.

Por otro lado, mencionaron otros síntomas que no coincidían Luciano et al.⁸¹ y Puig et al.⁸⁵ hicieron referencia a la localización del cáncer en la mama derecha; Gainza et al.⁸² manifestó signos de inflamación; Hernández et al.⁸⁴ indicó prurito, cambio de color y venas acentuadas; Ryerson et al.⁸⁶ señaló la sensibilidad, espesamiento y Barrios D.⁹⁰ indicó piel engrosada, mastitis y pérdida de peso.

Tabla 4. Tipos histológicos más frecuentes en la neoplasia maligna mamaria.

N°	TIPOS HISTOLÓGICOS					POBLACIÓN	AUTOR Y AÑO
	CDI (%)	CLI (%)	PB (%)	Sin malignidad (%)	Otros tipos (%)		
1	41,30	-	10	42,20	6,40	109 pacientes	Fernández S. ⁹²
2	92,33	-	-	-	7,67	730 pacientes	Escalona et al. ⁹³
3	15,80	2	76,40	-	5,80	101 pacientes	Valderrama et al. ⁹⁴
4	59,10	14,40	-	-	26,50	418 pacientes	Ramírez et al. ⁹⁵
5	82,70	13,00	-	-	4,30	46 pacientes	Rondón & Morales. ⁷⁵
6	99,50		-	-	0,50	199 pacientes	González et al. ⁹⁶
7	83,09	5,63	-	-	11,28	284 pacientes	Ulloa et al. ⁹⁷
8	75,35		-	-	24,65	356 pacientes	Sotolongo et al. ⁹⁸
9	76,50	9,80	-	-	13,80	51 pacientes	Peralta et al. ⁶⁰
10	89	5,20	-	-	5,80	308 pacientes	Ramos et al. ⁵⁸
11	83,40	4,90	-	-	11,70	344 pacientes	Orellana et al. ⁸⁰
12	80	7	-	-	3	1.480 pacientes	Ramírez et al. ⁹⁹
13	89,10	6,60	-	-	4,30	468 pacientes	Evilla et al. ¹⁰⁰
14	43	36	-	-	21	119 pacientes	Cortez A. ⁸⁹
15	81,40	10,50	-	-	8,10	172 pacientes	Echeverz et al. ⁸³
16	50	12	-	-	38	80 pacientes	Mesa et al. ⁷²

17	78,10	8,70	-	-	13,20	183 pacientes	Pérez et al. ¹⁰¹
18	91,60	-	-	-	8,40	60 pacientes	Vivas L. ⁵⁶
19	80,70	-	-	-	19,30	1110 pacientes	Pelegriño et al. ¹⁰²
\bar{x}	73,26	7,14	4,54	2,22	12,30	-	-

CDI: Carcinoma ductal invasivo CLI: Carcinoma lobulillar invasivo PB: Patologías Benignas \bar{x} : promedio

Análisis

En la tabla 4 se presentan 19 artículos que aporta información sobre los tipos histológicos más frecuentes en la neoplasia mamaria maligna, un tema muy importante ya que es necesario conocer cuál es la variante histopatológica para que el personal de salud pueda actuar de una manera más pertinente con el paciente

En la investigación se halló los tipos histológicos más frecuentes en la neoplasia mamaria maligna que fue encabezado por el CDI con el promedio más alto del 76,23 seguidamente del CLI con un 7,14 y en menor frecuencia otras variedades histológicas con un 13,20 (Se incluye diferentes carcinomas como el papilar, medular, mucinoso, micropapilar, ductal in situ y lobulillar in situ).

Discusión

El CDI fue el hallazgo más frecuente en los resultados de esta revisión bibliográfica siendo la neoplasia histológica más prevalente. Madrigal et al.⁵⁵ señalan que la clasificación del CM según la OMS incluye alrededor de 21 subtipos de enfermedad invasiva, de los cuales el CDI es el más frecuente. Los demás subtipos, denominados “tipo especial”, incluyen los carcinomas como el lobular infiltrante, tubular, mucinoso, metaplásico, el medular y el neuroendocrino.

Los estudios de González et al.⁹⁶ y Ulloa et al.⁹⁷ coinciden en que el CDI es el tipo de CM más frecuente en Ecuador. En el estudio de González et al.⁹⁶ esta neoplasia representó el 99,50% de los casos en mujeres atendidas en el Hospital Abel Gilbert Pontón entre 2014 y 2017. Mientras que en el estudio de Ulloa et al.⁹⁷ representó el 83,09% de los casos en mujeres atendidas en el Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo (SOLCA) en 2017.

Para Escalona et al.⁹³, las pacientes sometidas a cirugía por esta patología en el Centro Oncológico Territorial de Holguín de Cuba, también es frecuente el CDI, aunque el mismo autor afirma que pese a que es un tipo de neoplasia de mal pronóstico se encontró predominio en pacientes con un diagnóstico precoz de dicha patología.

Los estudios de Ramos et al.⁵⁸ y Evilla et al.¹⁰⁰ coinciden en que el CDI es el tipo más común de cáncer de mama, con una frecuencia del 89% en ambos casos. De igual forma en los

demás estudios reflejan porcentajes relativamente altos en este tipo de neoplasia histológica. Sin embargo, en un solo estudio realizado por Valderrama et al.⁹⁴ se observó un predominio de patologías benignas.

El segundo tipo histológico más frecuente de neoplasia mamaria fue el CLI con una frecuencia del 36% en el estudio de Cortez A.⁸⁹. En otros estudios también se han encontrado porcentajes como el 14,40% en el estudio de Ramírez et al.⁹⁵ y el 13% en el estudio de Rondón & Morales.⁷⁵. En los demás estudios los porcentajes de CLI varían desde un 4,90% a 10,50 % lo que lo coloca como el segundo tipo histológico más frecuente. En menor frecuencia se presenta otras variedades histológicas de carcinomas como el lobulillar, papilar, medular, mucinoso, micropapilar, ductal in situ y lobular in situ.

Tabla 5. Marcadores tumorales mayormente utilizados en la actualidad en el diagnóstico del cáncer de mama.

N°	MARCADORES TUMORALES	MÉTODO	SENSIBILIDAD/ ESPECIFICIDAD	UTILIDAD	POBLACIÓN	AUTOR Y AÑO
1	CEA	RIA	S: 88,30 % E: 46,20%	Útiles para el diagnóstico temprano de Metástasis	482 pacientes	Melin et al. ¹⁰³
	CA 15-3		S: 82,10 E: 47,30%			
2	CEA	ECLIA	S: 67,90% E: 73,80%	Predicen la metástasis	121 pacientes	Fan et al. ¹⁰⁴
	CA 15-3		S: 73,20% E: 67,70%			
3	CEA	ECLIA	S: 75% E: 92,50%	Es útil en la vigilancia del cáncer de mama	67 pacientes	Hing et al. ¹⁰⁵
	CA 15-3		S: 71,60% E: 97%.			
4	CEA	ECLIA	S: 30% E: 96%	Aumentan en presencia de metástasis	90 pacientes	Morales et al. ¹⁰⁶
	CA 15-3		S: 55% E: 91%			

5	CEA	ECLIA	S: 87,20% E: 100%	Proporcionan información pronostica para evaluar la respuesta tumoral	56 pacientes	Hasan D. ¹⁴
	CA 15-3		S: 87,20% E: 100%			
6	CEA	ELISA tipo sándwich	S: 94,10% E: 54,80%	Aporta información de la progresión de la enfermedad	50 pacientes	Anoop et al. ¹⁰⁷
7	CEA	-	S: 38,46% E: 99,50%	Detección de metástasis emergentes	231 pacientes	Nicolini et al. ¹⁰⁸
	CA 15-3		S:38,16% E: 99,70%			
8	CEA	ECLIA	S: 82% E: 38,30%	Útiles para predecir el pronóstico de pacientes con CM temprano operable	608 pacientes	Imamura et al. ¹⁰⁹
	CA15-3		S: 66,60% E: 63%			

9	CEA	RIA	S: 77% E: 90%	El CA 15-3 es el único indicador significativo de todos los utilizados para detectar el CM	126 pacientes	Bayo et al. ¹¹⁰
	CA 15-3		S: 77% E: 98%			
10	CEA	MEIA	S: 40,60% E: >98%	Útiles en el seguimiento de pacientes con CM	743 pacientes	Stieber et al. ¹¹¹
	CA 15-3	ECLIA	S: 55,60% E: >98%			
Total	<ul style="list-style-type: none"> • CEA:1 • CA 15-3:0 • CEA/CA 15-3: 9 					

RIA: Radioinmunoensayo ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia MEIA: Inmunoensayo por micropartículas

Análisis

En la tabla 5 se presentan los hallazgos de 10 artículos científicos sobre los MT que se utilizan con mayor frecuencia en el diagnóstico del CM como el CA15-3 y el CEA. La mayoría de autores recomiendan el uso en conjunto de los dos marcadores y está respaldado por 9 artículos y en 1 artículo se utiliza el CEA.

Discusión

Los MT se conocen desde hace de 30 años, y los más utilizados en el CM son el CA 15-3 y CEA, que se elevan en pacientes con enfermedad metastásica, su detección precede a los síntomas clínicos y por imágenes¹¹².

Sin embargo, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), no recomienda como marcadores para el diagnóstico del CM, pero son los más utilizados con fines de vigilancia y durante el seguimiento de la respuesta al tratamiento en la práctica clínica⁴⁴.

Es importante mencionar que la mayoría de los autores recomiendan usar en conjunto de los marcadores CEA y CA 15-3. Como por ejemplo Melin et al.¹⁰³ en su estudio encontró que los niveles de los 2 marcadores fueron significativamente más altos en pacientes con CM metastásico. Además, Hasan et al.¹⁴ también encontró que ambos marcadores eran útiles para predecir la respuesta al tratamiento, pero que CA 15-3 era más sensible que CEA.

Sin embargo, en el estudio de Bayo et al.¹¹⁰ se evidencia al marcador CA 15-3 como el único indicador significativo de todos los utilizados para detectar el CM precoz. Pero, su baja sensibilidad lo hace inválido para programas de detección en etapas tempranas.

En cuanto a los métodos utilizados en la determinación de los MT fue ECLIA, RIA, el inmunoensayo tipo sándwich y el MEIA. De todos ellos el método más empleado fue el ECLIA el cual fue aplicado en el estudio de Fan et al.¹⁰⁴ en donde se evidencio una sensibilidad del CA 15-3 del 73,20% y el CEA en 67,90%. Este autor recomienda combinar los dos marcadores, ya que la sensibilidad y la especificidad mejoran ligeramente.

De la misma forma para Hing et al.¹⁰⁵ y Morales et al.¹⁰⁶ coinciden en que los 2 marcadores tumorales son complementarios. Por ejemplo, en el estudio de Hing et al.¹⁰⁵ el CEA tiene una sensibilidad más alta con un 75% mientras que el CA 15-3 con 71,60%. Sin embargo, el CA

15-3 tiene una especificidad más alta 97% que el CEA del 92,50%. La combinación de los dos marcadores produce las características de precisión diagnóstica más altas. El valor predictivo positivo de la combinación de los dos marcadores es del 100%, lo que significa que es muy probable que una persona con niveles elevados de ambos marcadores tenga CM.

Los métodos menos utilizados fueron RIA, el inmunoensayo tipo sándwich y el MEIA. Es evidente que en estos métodos la sensibilidad y especificidad es menor. Por ejemplo, en el estudio de Merlin et al.¹⁰³ la sensibilidad del CEA y CA15-3 es de 88,30% y 82,10% mientras que la especificidad es baja de 46,20% y 47,30%; pese a que el mismo autor afirma que la combinación de los dos marcadores aumenta la sensibilidad. Además, en la opinión Melin et al.¹⁰³ y Hing et al.¹⁰⁵, la determinación de los marcadores tumorales tiene varias ventajas, como su rapidez, sencillez, su bajo costo y su accesibilidad.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Según la investigación bibliográfica realizada sobre las características epidemiológicas del cáncer de mama prevaleció el sexo femenino, en la edad de 40 a 60 años, siendo este tipo de neoplasia más frecuente en edades avanzadas, otros factores no modificables que intervinieron fueron los antecedentes familiares y la menopausia tardía lo que provoca que las células mamarias estén expuestas al estrógeno y progesterona durante más tiempo. En cambio, los factores modificables más frecuentes como el tabaquismo, la ingesta de bebidas alcohólicas y un nivel de educación bajo ocasiona la falta de información sobre la prevención y detección temprana. Además, las principales manifestaciones clínicas fueron la presencia de nódulo, la secreción por el pezón y el dolor mamario.
- Los tipos histológicos más frecuentes en la neoplasia maligna mamaria fue el carcinoma ductal invasivo seguido del carcinoma lobulillar invasivo. En menor frecuencia se presentan otros tipos de carcinomas, como el papilar, medular, mucinoso, micropapilar, ductal *in situ* y el lobulillar *in situ*.
- Los marcadores tumorales más utilizados y recomendados fue el CA 15-3 y el CEA. Estos marcadores tienen utilidad en el seguimiento de la respuesta terapéutica, ya que se elevan en pacientes con cáncer metastásico. El método más utilizado fue el inmunoensayo por electroquimioluminiscencia por su alta sensibilidad y especificidad lo que mejora la precisión diagnóstica.

RECOMENDACIONES

- Es importante tener un estilo de vida adecuado ya que de eso depende nuestra salud. Es recomendable tener una dieta saludable, realizar ejercicios físicos, no fumar y no ingerir bebidas alcohólicas en exceso. Más en mujeres de la tercera edad que tiene mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de mama. Pero, sin dejar a un lado al resto de población debido a que este tipo de cáncer se asocian a estos factores.
- Se recomienda realizar futuras investigaciones enfocadas en el uso y aplicación de los marcadores tumorales para que sean aprovechadas de la mejor manera en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico del cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. López I, Casado P, Santos R, Méndez O, Estrada R, Guzmán A. Prevalencia de factores de riesgo del cáncer de mama en población rural femenina. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. [Internet]. 2019 [citado el 7 de julio de 2023]; 23(5): 563-572. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552019000500563
2. OPS. Cáncer de mama. [Internet]. [citado el 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
3. Riverón W, Rodríguez K, Ramírez M, Góngora O, Molina L. Intervención educativa sobre cáncer de mama. *Rev Cubana Med Gen Integr*. [Internet]. 2021 [citado el 10 de mayo de 2023]; 37(1): 1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252021000100011
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates on incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2018 [citado el 10 de mayo de 2023]; 68(6): 389-391. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21492#>
5. Aguirre R, Salinas F, Larrea F, Chafra M. Manejo Quirúrgico del cáncer de mama en la Unidad Oncológica de la Sociedad Oncológica de Lucha Contra el Cáncer, Chimborazo, Ecuador 2015-2017. *Cambios rev. méd*. [Internet]. 2019 [citado el 10 de mayo de 2023]; 18(1): 6-10. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/08/1015019/revista_cambios_enero_junio_2019_n18_1_6-10.pdf
6. Torres C, Duque G, Orellana I, Arias C. Características epidemiológicas y clínicas del Cáncer de mama. *Rev. Med. Ateneo*. [Internet]. 2017 [citado el 20 de mayo de 2023]; 19(2): 146-159. Disponible en: <https://colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/13/6>
7. Orellana J, Barcia C. Análisis de los diferentes marcadores tumorales y su importancia en el cáncer de mama. *Rev Cient Arbit Multidis*. [Internet]. 2023 [citado el 17 de mayo 2023]; 5(3): 55-67. Disponible en: <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/519/692>
8. MSP. Cifras de Ecuador – Cáncer de Mama. [Internet]. [citado el 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/cifras-de-ecuador-cancer-de-mama/>

9. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. Cáncer de mama. Boletín Epidemiológico. [Internet]. 2021 [citado el 25 de mayo de 2023]; 3(1). Disponible en: <https://solcaquito.org.ec/wp-content/uploads/2022/04/boletin3mama.pdf>
10. Leiva L, Carrero Y, Quishpe G, Villacís S, Onorato J, Arias S. MARCADORES TUMORALES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE MAMA: BAX y Bcl-2. Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión. [Internet]. 2022 [citado el 25 de mayo de 2023]; 7(1): 24-31. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view/1475/1276>
11. Sánchez A, Rodríguez J, Álvarez S. Prevención del linfedema posquirúrgico en cáncer de mama mediante rehabilitación fisioterapéutica estudio comparativo entre drenaje linfático manual y kinesiotape. Rev Eug Esp. [Internet]. 2021 [citado el 12 junio de 2023]; 15(1): 22-29. Disponible en: <https://eugenioespejo.unach.edu.ec/index.php/EE/article/view/277/291>
12. Shao Y, Xianfu S, El Y, Liu C, Liu H. Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. PLoS ONE. [Internet]. 2015 [citado el 12 de junio de 2023]; 10(7). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133830#pone.0133830.ref020>
13. Yang Y, Zhang H, Zhang M, Meng Q, Cai L, Zhang Q. Elevation of serum CEA and CA15-3 levels during antitumor therapy predicts poor therapeutic response in advanced breast cancer patients. Oncol Lett. [Internet]. 2017 [citado el 12 de junio de 2023]; 14(6): 7549-7556. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29344201/#:~:text=Furthermore%2C%20elevation%20of%20CEA%20and,in%20advanced%20breast%20cancer%20patients>
14. Hasan D. Diagnostic impact of CEA and CA 15-3 on chemotherapy monitoring of breast cancer patients. J Circ Biomark. [Internet]. 2022 [citado el 20 de junio de 2023]; 7(11): 57-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381348/>
15. Algara M, García F, Adrover E, Prats M, González M, Sabadell M. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. [Internet]. 2015 [citado el 20 junio de 2023]; 28 (1): 24-33. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia->

mamaria--131-articulo-consenso-seguimiento-pacientes-con-cancer-
gS0214158214000553

16. Febles G. FALSOS NEGATIVOS EN MAMOGRAFÍA. Revista de Imagenología. [Internet]. 2013 [citado el 20 de junio de 2023]; 16(2): 17-22. Disponible en: https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/diciembre13/uruguay/uru_espanol_a.pdf
17. Díaz R, Arriciaga J. Utilidad de la mamografía y la ecografía en tejido fibroglandular denso como tamizaje de cáncer de mama. Rev Oncol Ecu. [Internet]. 2022 [citado el 7 de julio de 2023]; 32(3): 310-319. Disponible en: <https://doi.org/10.33821/664>
18. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama. [Internet]. 2023. [citado el 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20de%20mama%20afecta,mayores%20entre%20las%20mujeres%20adultas>
19. Martínez A, Lozano A, Rodríguez A, Galindo O, Alvarado S. Impacto psicológico del cáncer de mama y la mastectomía. Gaceta Mexicana de Oncología. [Internet]. 2014 [citado el 18 de julio de 2023]; 13(13): 53-58. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Ana-Rodriguez-Velazquez/publication/285579901_Impacto_psicologico_del_cancer_de_mama_y_la_mastectomia/links/565f751708ae1ef929855447/Impacto-psicologico-del-cancer-de-mama-y-la-mastectomia.pdf
20. Osorio N, Bello C, Vega L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Revista Cubana de Medicina General Integral. [Internet]. 2020 [citado el 18 de julio de 2023]; 36(2): 1-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252020000200009
21. Ramos Y, Marimón E, Crespo C, Junco B, Valiente W. Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica. Rev Ciencias Médicas. [Internet]. 2015 [citado el 29 de julio 2023]; 19(4): 619-629. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1561-31942015000400006
22. Palmero J, Lassard J, Juárez L, Medina. Cáncer de mama: una visión general. Acta Médica Grupo Ángeles. [Internet]. 2021 [citado el 29 de julio de 2023]; 19(3): 354-360. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v19n3/1870-7203-amga-19-03-354.pdf>. PALMERO Y PACAZO son lo mismo 31

23. Andrade R, Almañ L. Lesiones Lobulillares de la mama. Sociedad Española de Radiología Médica. [Internet]. 2021 [citado el 29 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4273/2739>
24. Fernández Á, Reigosa A. Cáncer de mama hereditario. Epidemiología en acción. [Internet]. 2016 [citado el 5 de agosto del 2023]; 14(1): 53-58. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/cs/v14n1/art08.pdf>
25. Areyan G. Características clínico epidemiológicas y quirúrgicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama. Revista de Investigación en Salud. [Internet]. 2018 [citado el 5 de agosto de 2023]; 1(3): 154-166. Disponible en: <https://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/16/22>
26. American Society of Clinical Oncology. Cáncer de mama: Estadios. ASCO. [Internet]. 2022 [citado el 5 de agosto 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estadios>
27. Rivera E, Fornaris A, Mariño E, Díaz K, Ledesma R, Abreu I. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. Rev haban cienc méd. [Internet]. 2019 [citado el 5 de agosto 2023]; 18(2): 308-322. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000200308
28. Sierra A, Piñero A, Illana J. Cirugía de la mama. [Internet]. España: ARÁN: 2006 [revisado 2006: citado el 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1be-zTZRUVkcXGVitRv2fra1cMwYRv6_1/view?usp=drive_link
29. Arroyo M, Martín M, Álvarez M. Cáncer de mama. Medicine. [Internet]. 2017 [citado el 5 de agosto de 2023]; 12(34): 2011-2023. Disponible en: <https://sci-hub.ru/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541217301282>
30. Rodríguez A. Afecciones mamarias. [Internet]. Habana: Ciencias Médicas; 2010. [revisado 2010: citado el 7 de septiembre de 2023]. Disponible en https://drive.google.com/file/d/1VXVHvtNlw1VxK0xsHvgpoVJ4aCqZ4Trb/view?usp=drive_link
31. Espinoza M. CANCER DE MAMA. Revista Médica Sinergia. [Internet]. 2018 [citado el 13 de agosto de 2023]; 2(1): 8-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms171b.pdf>

32. Peña Y, Maceo M, Ávila D, Utria L, Más Y. Factores de riesgo para padecer cáncer de mama en la población femenina. *Revista Finlay*. [Internet]. 2017 [citado el 13 de agosto de 2023]; 7(4): 283-289. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v7n4/rf08407.pdf>
33. Polo J. Las mujeres con ascendencia judía askenazi que saben que tienen la mutación del gen BRCA obtienen mejores resultados en su tratamiento contra el cáncer de mama (seno). *Breast cancer*. [Internet]. 2019 [citado el 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/noticias-de-investigacion/askenazi-estado-para-brca-y-resultados-cancer-de-mama>
34. Breasts cancer. Raza, origen étnico. [Internet]. [citado el 29 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores-riesgo/raza-origen-etnico>
35. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El Cáncer de mama. *Arbor*. [Internet]. 2015 [citado el 13 de agosto de 2023]; 191 (773): a234. Disponible en: <https://arbor.revistas.csic.es/index.php/arbor/article/view/2037/2531>
36. Oliva C, Cantero H, García J. Dieta, obesidad y sedentarismo como factores de riesgo del cáncer de mama. *Revista Cubana de Cirugía*. [Internet]. 2015 [citado el 13 de agosto de 2023]; 54(3): 274-284. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubcir/rcc-2015/rcc153j.pdf>
37. Ramírez K, Acebedo F, Herrera M, Ibáñez C, Sánchez C. Actividad física y cáncer de mama: un tratamiento dirigido. *Revista Médica de Chile*. [Internet]. 2017 [citado el 13 de agosto de 2023]; 145(1): 75-84. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872017000100011&script=sci_arttext
38. Orozco J, Marín D, Martínez M, Martínez J. Genes de predisposición al cáncer de mama. *Revista Salud Uninorte*. [Internet]. 2018 [citado el 17 de agosto de 2023]; 34(3): 766-783. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/817/81759607023/html/>
39. García A, Baldeon F, Fierro A, Santillan C. Cáncer de mama. *RECIAMUC*. [Internet]. 2022 [citado el 17 de agosto de 2023]; 6(3): 521-534. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/942>
40. Alarco R. Tipos de cáncer de mama más común. [Internet]. 2022 [citado el 29 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://blog.oncosalud.pe/conoce-los-tipos-de-cancer-de-mama-mas-comunes>

41. American Cancer Society. Tipos de cáncer de seno. [Internet]. 2019 [citado el 29 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno.html>
42. Hermida I, Sánchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. REV CLÍN MED FAM. [Internet]. 2016 [citado el 17 de agosto de 2023]; 9(1): 31-42. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf>
43. Apolo M, Tigua J, Zorrilla P, Duran Y. Hallazgos relevantes del CA 15-3, AFP (Alfafetoproteína), fosfatasa alcalina y CEA (antígeno carcinoembrionario) Cómo marcadores tumorales para la detención del cáncer de mama. MQRInvestigar. [Internet]. 2023 [citado el 17 de agosto de 2023]; 7(1): 2666-2679. Disponible en: <https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.1.2023.2666-2679>
44. Reyes N, Miranda G. Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. Rev Mex Mastol. [Internet]. 2016 [citado el 17 de agosto de 2023]; 6(1): 9-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2016/ma161c.pdf>
45. Agostinho M, Da Silva E, Araújo É, Da Silva M, Dos S, Olivera S. Cambios citológicos y marcadores tumorales específicos para el cáncer de mama. Revista Brasileña de Desarrollo. [Internet]. 2020 [citado el 23 de agosto de 2023]; 6(8): 59977-59992. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1S04xH88jhpOBAoTULRsXHETusDxzxxk2/view?usp=sharing>
46. Monobind Inc. Sistema de prueba antígeno de cáncer 15-3. [Internet]. 2020 [citado el 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://reactlab.com.ec/wp-content/uploads/2020/01/Inserto-CA-15-3-AccuBind-ELISA-5625-300.pdf>
47. Monobind. Sistema de Prueba Antígeno Carcinoembrionario (CEA). [Internet]. [citado el 11 de noviembre del 2023]. Disponible en: https://0201.nccdn.net/1_2/000/000/103/0f9/B8-CEA-AccuBind-ELISA-1825-300-Rev.3-Spanish.pdf
48. MyBioSource. CA 27-29 kit ELISA: Human cancer antigen 27-29 (CA 27-29) ELISA Kit. [Internet]. [citado el 20 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.mybiosource.com/human-elisa-kits/cancer-antigen-27-29-ca-27-29/701222>

49. Gentaur. Radioinmunoensayo (RIA). [Internet]. 2022 [citado el 2 de noviembre del 2023]. Disponible en: <https://gentaur.es/conocimiento/radioinmunoensayo-ria>
50. Poveda F. ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS MÉTODOS: ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA, E INMUNOFLUORESCENCIA. [Internet]. 2016 [citado el 2 de noviembre del 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/22443/2/FRANCISCO%20POVEDA%20PROYECTO%20.pdf>
51. Equipos y laboratorio. TECNICA ELISA GENERALIDADES. [Internet]. 2020 [citado el 29 de noviembre del 2023]. Disponible en: <https://www.equiposylaboratorio.com/portal/articulo-ampliado/tecnica-elisa-generalidades>
52. Berthold Technologies. FUNDAMENTOS DE LOS ELISA. [Internet]. 2023 [citado el 29 de noviembre del 2023]. Disponible en: <https://www.berthold.com/es/bioanalitica/aplicaciones/elisa/fundamentos/#:~:text=El%20ensayo%20inmunoabsorbente%20ligado%20a,para%20unirse%20al%20ant%C3%ADgeno%20diana.>
53. Unilab. MEIA. [Internet]. [citado el 29 de noviembre del 2023]. Disponible en: <https://www.unilabs.es/glosario/meia#:~:text=MEIA%20son%20las%20siglas%20con,fase%20s%C3%B3lida%20de%20determinadas%20micropart%C3%ADculas.>
54. Alcaide L, Rodríguez C, Reyes S, Gallart T, Sánchez M, García J, Torne P. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación. Cir Andal. [Internet]. 2021 [citado el 23 de agosto de 2023]; 32(2): 155-159. Disponible en: DOI: 10.37351/2021322.9
55. Madrigal A, Mora B. Generalidades de cáncer de mama para médico general. Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual. [Internet]. 2018 [citado el 23 de agosto de 2023]; 35(1). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152018000100044
56. Vivas L. Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes menores o iguales a 40 años con cáncer de mama. Alerta. [Internet]. 2023 [citado el 23 de agosto de 2023]; 6(1): 34-42. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/02/1413609/cancer-mama.pdf>

57. Ramírez W, Padrón J, Valero M, Díaz B. Factores de riesgo modificables en pacientes con cáncer de mama. *Revista Finlay*. [Internet]. 2019 [citado el 23 de agosto de 2023]; 9(2): 108-117. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/finlay/fin-2019/fin192e.pdf>
58. Ramos R, Pérez B, Silva R, Muñoz M, Espinoza W, Cabezas S. Caracterización de pacientes con cáncer de mama atendidas en Hospital Bertha Calderón Roque, Managua-Nicaragua. *Revista Ciencias de la Salud y Educación Médica*. [Internet]. 2021 [citado el 23 de agosto de 2023]; 3(4). Disponible en: <https://revistacienciasmedicas.unan.edu.ni/index.php/rcsem/article/view/96/79>
59. Gutiérrez M, Marmolejo J, Ospina Y. Características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas en algunas mujeres diagnosticadas con Cáncer de Mama en Pereira 2020. [Internet]. 2020 [citado el 28 de agosto de 2023]. Disponible en <https://digitk.areandina.edu.co/bitstream/handle/areandina/4279/Marta%20Liliana%20Guti%C3%A9rrez%20Soto%2C%20Juli%C3%A1n%20Alberto%20Marmolejo%20Ayala%2C%20Yenni%20Paola%20Ospina%20G%C3%B3mez.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
60. Peralta J, Gerardi F, Alonso P, Orozco J. Conocimiento, actitudes y práctica del control mamario en centros de atención primaria: impacto en epidemiología del cáncer de mama en San Rafael, Mendoza. *Revista Argentina de Mastología*. [Internet]. 2018 [citado el 28 de agosto de 2023]; 37(134): 31-42. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v37_n134/06.pdf
61. Reina M, Ramos Y, Cisnero L, Reina M, Alcelú M, González M. Caracterización de pacientes con cáncer de mama y sus familiares acompañantes. *Medisur*. [Internet]. 2018 [citado el 28 de agosto de 2023]; 16(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100008
62. Montalvo A, Fajardo H, Angulo T, Flórez D, Caffroni R, Fajardo Y. Condiciones sociodemográficas y nivel de incertidumbre en mujeres ante el diagnóstico de cáncer de mama. *Hacia la promoción de la Salud*. [Internet]. 2016 [citado el 31 de agosto de 2023]; 21(2): 114-126. Disponible en: <https://revistasoj.s.ucaldas.edu.co/index.php/hacialapromociondelasalud/article/view/3879>
63. León R, Chaparro M, López G, Herrera S, Monroy A, Barranca A, Roma T. Efecto de la sinergia de los factores de riesgo para cáncer de mama en mujeres de la ciudad de

- Veracruz. Revista de Senología y Patología Mamaria. [Internet]. 2019 [citado el 31 de agosto de 2023]; 32(1): 3-11. Disponible en: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.senol.2019.01.003>
64. García J, Ruiz B. EL CÁNCER DE MAMA Y SU RELACIÓN CON LOS FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES EN MUJERES DE ARMENIA, QUINDÍO. Investigaciones Andinas. [Internet]. 2017 [citado el 31 de agosto de 2023]; 35(11): 662-669. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2390/239058067004.pdf>
65. Sifuentes A, Castañeda L, Lugo M, Reyes M. Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México. Ginecol Obstet Mex. [Internet]. 2015 [citado el 31 de agosto de 2023]; 83 (11): 662-669. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom1511b.pdf>
66. Castro V, Tuesca R. Conocimiento de cáncer de mama y factores sociodemográficos, acceso y atención en salud en mujeres consultantes en centros oncológicos, Cartagena-Colombia. Reciiis. [Internet]. 2021 [citado el 31 de agosto de 2023]; 15(1): 122-135. Disponible en: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/1957/2428>
67. Herrera I, Albavera C, Morales R, Ávila L. Características clínicas y epidemiológicas de cáncer de mama en un hospital general de zona de Cuernavaca, México. Aten Fam [Internet]. 2021 [citado el 29 de septiembre de 2023]; 28(2): 101-105. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/atefam/af-2021/af212e.pdf>
68. Azpeitia N. Prevalencia de cáncer de mama en el Hospital General de Querétaro (Enero-Diciembre 2012). [Internet]. 2014 [citado el 31 de agosto del 2023]. Disponible en: <https://ri-ng.uaq.mx/bitstream/123456789/5633/1/RI000282.PDF>
69. Ramos C, Fernandes C, Santana V, Gomes T, Silva L, Leoncio M. CÁNCER DE MAMA Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN Y ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD. Cogitare Enfermagem. [Internet]. 2022 [citado el 29 de septiembre de 2023]; 27. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/cenf/a/GZNBpgrFShL9RKcTmLq7SSB/?format=pdf&lang=es>
70. Guerra C, Avalos M, González B, Salas R, Sosa M. Frecuencia de factores de riesgo para cáncer de mama en una unidad de atención primaria. Revista de la Escuela de Medicina “Dr. José Sierra Flores”. [Internet]. 2013 [citado el 29 de septiembre de 2023];

27(1): 2-9. Disponible en: <https://www.une.edu.mx/wp-content/uploads/2023/04/2013-01.pdf#page=3>

71. Gómez I, Estévez L, Estévez L. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama. Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», 2010-2014. Rev Vill Clar [Internet]. 2017 [citado el 29 de septiembre de 2023]; 21(1): 57-60. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v21n1/mdc08117.pdf>
72. Mesa R, Escobar L, Sánchez L, Gómez F, Martínez O. Caracterización epidemiológica y clínicoterapéutica de mujeres con cáncer de mama en zona urbana de Bayamo. Multimed [Internet]. 2022 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 26(1): 1-14. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mmed/v26n1/1028-4818-mmed-26-01-e2433.pdf>
73. Gómez T, Franco Y, Noa M, Illas Y, Frómeta D. Incidencia de cáncer de mama en mujeres de la provincia Guantánamo en el período 2015-2016. Revista Información Científica [Internet]. 2017 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 96(5): 886-874. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/5517/551764111008/551764111008.pdf>
74. Cortina M, Barceló Y, León L, Ojito I. Comportamiento del cáncer de mama en el Consultorio Médico de la Familia No.1 en Los Arabos [Internet]. [citado el 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://oncocienfuegos2021.sld.cu/index.php/oncocfg/conferencias/paper/viewFile/120/39>.
75. Rondón J, Morales C. Caracterización clínico-epidemiológica de mujeres con cáncer de mama en Guisa. Revista Médica de Sinergia [Internet]. 2023; 8(8). DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v8i8.1082>
76. Pla M, León M, Ortiz L, Rodríguez T, Cuervo M. Comportamiento de los factores de riesgo del cáncer de mama en mujeres adultas mayores. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2014 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 39(3). Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/250/436>
77. Aparicio L, Hernández O, Toranzo D. Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de mama en las pacientes del policlínico Guillermo Tejas, Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2014 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 39(5): 1-4. Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/277/463>

78. Sánchez J, Sánchez N. Agregación familiar y factores de riesgo de cáncer de mama en individuos afectados. *Revista Finlay* [Internet]. 2020 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 10(2): 151-159. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/finlay/finlay-2020/finlay2020j.pdf>
79. García A, Rubio T, Verdecia M, Domínguez A. Evaluación de factores de riesgo asociados al cáncer de mama en Alayón, Venezuela. *Rev Cubana Genet Comunit* [Internet]. 2017 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 11(2): 38-45. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2017/cgc172d.pdf>
80. Orellana J, Valladares O. Caracterización clínica epidemiológica del cáncer de mama en mujeres mayores de 20 años en El Salvador. *Alerta* [Internet]. 2021 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 4(3). DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v4i3.10952>
81. Luciano A, Montejó N, Loys J, Vila E. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en mujeres hasta 40 años de edad. *Revista Cubana de Cirugía* [Internet]. 2018 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 57(2): 1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v57n2/cir_06_673_218.pdf
82. Gainza L, Pérez A, Rodríguez D, Pacheco Y. Caracterización clínica y epidemiológica del cáncer de mama en el Policlínico Docente "7 de noviembre", 2020. *EsTuSalud* [Internet]. 2021 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 3(2). Disponible en: <https://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/86/58>
83. Echeverz M, Gauthier F, Luján M, Serafini C, Zevallos P, Cabo C. Cáncer de mama: epidemiología y supervivencia epidemiología y supervivencia. *Revista Argentina de Mastología* [Internet]. 2018 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 37(134): 43-55. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2018_v37_n134/07.pdf
84. Hernández C, Dyce E, González N, Pérez N, Marcheco B. Estudio de agregación familiar de cáncer de mama en el área de "La Jagua", municipio Santa Cruz del Sur, Camagüey. *Rev Cubana Comunit* [Internet]. 2016 [citado el 5 de octubre de 2023]; 10(3): 67-74. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322961416_Estudio_de_agregacion_familiar_de_cancer_de_mama_en_el_area_de_La_Jagua_municipio_Santa_Cruz_del_Sur_Camaguey_Familial_aggregation_study_of_breast_cancer_in_polyclinic_La_Jagua_Santa_Cruz_del_Sur_muni
85. Puig S, González N, Orive N, Marcheco B. Estudio de agregación familiar de cáncer de mama en el policlínico Manuel Piti Fajardo del municipio Las Tunas. *Rev Cubana Genet*

- Comunit [Internet]. 2016 [citado el 5 de octubre de 2023]; 10(3): 75-81. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/322962134>
86. Ryerson A, Miller J, Ehemann C. Reported breast symptoms in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2015 [citado el 5 de octubre de 2023]; 26(5):733–740. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs10552-015-0544-1>
87. Unger K, Fitch K, Villareal C. Breast Cancer Diagnostic Delays Among Young Mexican Women Are Associated With a Lack of Suspicion by Health Care Providers at First Presentation. *J Glob Oncol* [Internet]. 2019 [citado el 5 de octubre de 2023]; 5(1-12). DOI: <https://doi.org/10.1200%2FJGO.19.00093>
88. Pinto IE, Pinto IR. Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el hospital nacional Almanzor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. *Rev cuerpo méd* [Internet]. 2013 [citado el 31 de septiembre de 2023]; 6(1): 8-13. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4262687>
89. Cortez A. Comportamiento clínico del cáncer de mama en el departamento de cirugía en el heodra de enero 2013-noviembre 2019 [Internet]. 2019 [citado el 5 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/7468/1/242824.pdf>
90. Barrios D. Prevalencia y características clínicas del cáncer de mama en pacientes menoresde 40 años. [Internet].2021 [citado el 5 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/20689/1/Tesis%20Dra.%20Debahni.pdf>
91. Martín M, Arroyo M, Villalobos M, Álvarez M. Cáncer de mama. *Medicine* [Internet]. 2013 [citado el 5 de octubre de 2023]; 11(27): 1629-1640. Disponible en: [https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/S0304-5412\(13\)70517-1](https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/S0304-5412(13)70517-1)
92. Fernández S. Prevalencia de los diferentes tipos de cáncer de mama en pacientes que se sometieron a biopsias:en el área de imágenes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo año 2017. *Milagro Ecuador* [Internet]. 2019. [citado el 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unemi.edu.ec/bitstream/123456789/4684/1/FERNANDEZ%20VILAVICENCIO%20SILVIA.pdf>
93. Escalona G, Torre N. Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de mama. *Revista Estudiantil HolCien* [Internet]. 2023 [citado el 7 de octubre de 2023]; 3(3). Disponible en: <https://revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/231/126>

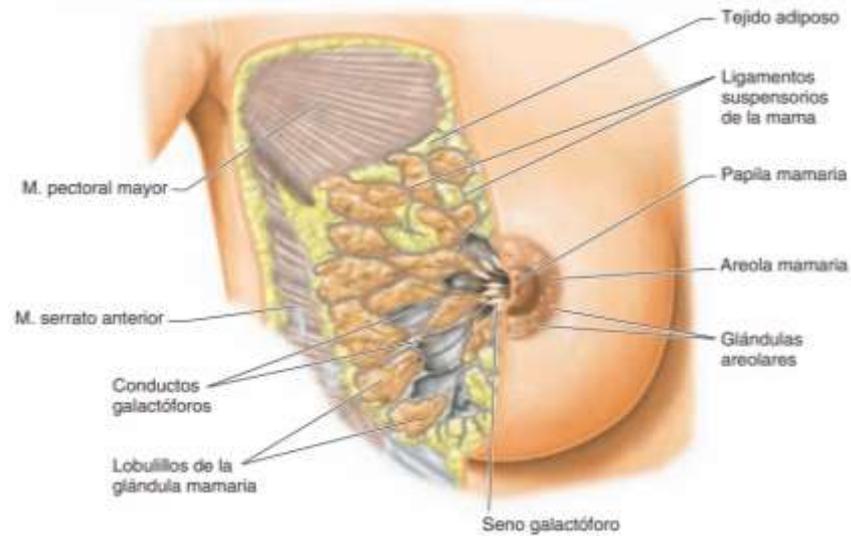
94. Valderrama O, Carranza A, Velázquez V, Cruz F, Montiel A, López A. Correlación diagnóstica ultrasonográfica histopatológica. *Cirugía y Cirujanos* [Internet]. 2019 [citado el 7 de octubre de 2023]; 87(6): 645-649. DOI: <https://doi.org/10.24875/ciru.19000813>
95. Ramírez M, García G, Lores C, Sánchez Y, Márquez C. Histología e inmunohistoquímica del cáncer de mama invasivo en la provincia de Pinar del Río. *Rev. Ciencias Médicas* [Internet]. 2019 [citado el 7 de octubre de 2023]; 23(1): 71-78. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942019000100071&script=sci_arttext&lng=pt
96. Gonzáles L, González S, López F. Subtipos inmunohistoquímicos y su relación con los aspectos clínico-patológicos e histológicos del cáncer de mama. *Medisur* [Internet]. 2023 [citado el 7 de octubre de 2023]; 20(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2022000300478
97. Ulloa P, Ronquillo S, Sánchez K. Sobrevida en pacientes con cáncer de mama según su inmunohistoquímica experiencia del Instituto Oncológico Nacional -Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil, Ecuador. *Revista Médica Sinergi* [Internet]. 2020 [citado el 7 de octubre de 2023]; 5(7). DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i7.542>
98. Sotolongo A, Oropesa A, Feal M, Espin J. Incidencia del cáncer de mama en el Hospital Universitario "General Calixto García". *Arch Univ "Gen Calixto García"* [Internet]. 2020 [citado el 7 de octubre de 2023]; 8(2). Disponible en: <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/508>
99. Ramírez C, Clavijo J, Estrada J, Restrepo C. Descripción clínica, anatomopatológica y de tratamiento de pacientes con cáncer de mama en una unidad de mastología de la ciudad de Medellín, Colombia. *Rev CES Med* [Internet]. 2015 [citado el 29 de septiembre de 2023]; 29(2): 181-190. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/3008/2468>
100. Evilla J, Álvarez W, Velásquez Y, Garrido E, Escudero D, Bonilla O. Subtipos intrínsecos de cáncer de mama y factores pronósticos en un centro de referencia en Medellín, Colombia. Estudio descriptivo. *Medicina & Laboratorio* [Internet]. 2023 [citado el 7 de octubre de 2023]; 27(3). DOI: <https://doi.org/10.36384/01232576.652>
101. Pérez M, Peña O, Batista A, Álvarez V, Ricardo A. Caracterización clínica y anatomopatológica de pacientes con cáncer de mama atendidas en el hospital "Ernesto Guevara de la Serna". *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [Internet].

- 2018 [citado el 7 de octubre de 2023]; 43(5). Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1382>
102. Pelegrino R, Velázquez L, Pelegrino B, Pelegrino L. Cáncer de mama en pacientes femeninas de Granma: 1992 - 2011. *Revista Médica. Granma* [Internet]. 2014 [citado el 7 de octubre de 2023]; 18(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2014/mul142c.pdf>
103. Melin M, Gümüş M. The utility of serum tumor markers CEA and CA 15–3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters. 2021 [citado el 12 de octubre de 2023]; 28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100402>
104. Fan Y, Chen X, Li H. Clinical value of serum biomarkers CA153, CEA, and white blood cells in predicting sentinel lymph node metastasis of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2020 [citado el 12 de octubre de 2023]; 13(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716139/#:~:text=The%20combination%20of%20CEA%20and,for%20prediction%20of%20SLN%20metastasis>
105. Hing J, Mok C, Tan P, Sudhakar S, Seah C, Lee W, Tan S. Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15–3 (CA 15–3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance. *Breast* [Internet]. 2020 [citado el 12 de octubre de 2023]; 52: 95-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375621/>
106. Morales D, Echeverría I. EI. Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas. *Rev Fac Cien Med* [Internet]. 2019 [citado el 12 de octubre de 2023]; 44(2 24-33. DOI: <https://doi.org/10.29166/rfcmq.v44i2.2688>
107. Anoop T, Joseph P, Soman S, Chacko S, Mathew M. Significance of serum carcinoembryonic antigen in metastatic breast cancer patients: A prospective study. *World J Clin Oncol* [Internet]. 2022 [citado el 12 de octubre de 2023]; 13(6): 529-539. DOI: <https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i6.529>
108. Nicolini A, Carpi A, Ferrari P, Morganti R, Mazzotti V, Barak V, et al. An individual reference limit of the serum CEA–TPA–CA 15-3 tumor marker panel in the surveillance of asymptomatic women following surgery for primary breast cancer. *Cancer Management and Research* [Internet]. 2018 [citado el 12 de octubre de 2023]; 13(10): 6879-6886. DOI: <https://doi.org/10.2147%2FCMAR.S177522>

109. Imamura M, Morimoto T, Nomura T, Michishita S, Nishimukai A, Higuchi T, Fujimoto Y, Miyagawa Y, Kira A, Murase K, Araki K, Takatsuka Y, Oh K, Masai Y, Akazawa K, Miyoshi Y. Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes. *World Journal of Surgical Oncology* [Internet]. 2018 [citado el 12 de octubre de 2023]; 16(1): 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs12957-018-1325-6>
110. Bayo J, Castaño M, Rivera F, Navarro F. Analysis of blood markers for early breast cancer diagnosis. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2018 [citado el 12 de octubre de 2023]; 20: 467–475. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1731-1>
111. Stieber, P., Nagel, D., Blankenburg, I., Heinemann, V, Untch, M., Bauerfeind, I., & Di Gioia, D. Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer-A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients. *Clinica Acta Chimica* [Internet]. 2015 [citado el 12 de octubre de 2023]; 448:228-231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.022>
112. Bonilla O. Marcadores tumorales en cáncer de mama. *Ginecol. obstet. Méx*[Internet]. 2020 [citado el 12 de octubre de 2023]; 88(12). DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269>
113. Pro E. *Anatomía Clínica*. 201704818181st ed. Buenos Aires: Médica Panamerica E-Book; 2012.
114. Instituto Nacional del Cáncer. Exámenes de detección del cáncer de seno (mama). [Internet]; 2023 [citado el 27 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/deteccion-seno-pdq>

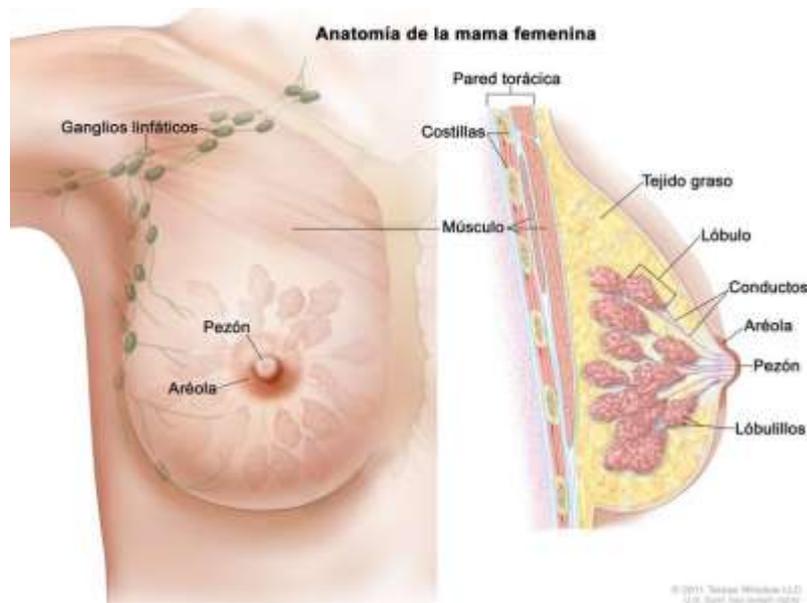
ANEXOS

Anexo 1. Anatomía de la mama. Disección de mama, vista anterior



Fuente: <https://medibrainsite.files.wordpress.com/2017/04/anatomicc81a-clicc81nicaprocc81.pdf>¹¹³

Anexo 2. Anatomía de la mama femenina



Fuente: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/paciente/deteccion-seno-pdq#top>¹¹⁴

Anexo 3. Clasificación del TNM (Tamaño, nódulos, metástasis).

Tumor primario	
Tx	Tumor desconocido
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor
T1mic	Microinvasor de menos 0,1 cm en su diámetro mayor
T1a	Tumor de 0,5 cm o menos
T1b	Tumor mayor de 0,5 y hasta 1 cm
T1c	Tumor mayor de 1 cm y hasta 2 cm
T2	Tumor mayor de 2 cm y hasta 5 cm
T3	Tumor mayor de 5 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared torácica o a piel
T4a	Extensión a pared torácica
T4b	Piel con edema, ulceración o nódulos satélites en la mama
T4c	Suma de a+b
Nódulos linfáticos regionales	
N0	No se palpan ganglios axilares
N1	Ganglios axilares fijos del lado del tumor
N2	Ganglios axilares fijos en el mismo lado en ausencia de metástasis
N3	Metástasis en ganglios infra o supraclaviculares
Metástasis	
Mx	No se pueden evaluar metástasis distantes
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Fuente: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms171b.pdf>

Anexo 4. Estadios del cáncer de mama

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T2	N0	M0
Estadio IIB	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T4	N0	M0
Estadio IIIB	Todo T	N1	M0
Estadio IV	Todo T	Todo N	M1

Fuente: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2017/rms171b.pdf>

Anexo 5. Artículos seleccionados.

N°	Año	Idioma	Autor	Base de datos	Título original
1.	2023	Español	Vivas L. ⁵⁶	Google académico	Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes menores o iguales a 40 años con cáncer de mama
2.	2019	Español	Ramírez, et al. ⁵⁷	Medigraphic	Factores de riesgo modificables en pacientes con cáncer de mama
3.	2021	Español	Ramos, et al. ⁵⁸	Google académico	Caracterización de pacientes con cáncer de mama atendidas en Hospital Bertha Calderón Roque, Managua-Nicaragua
4.	2020	Español	Gutiérrez, et al. ⁵⁹	Google académico	Características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas en algunas mujeres diagnosticadas con Cáncer de Mama en Pereira 2020
5.	2018	Español	Peralta, et al. ⁶⁰	Google académico	Conocimiento, actitudes y práctica del control mamario en centros de atención primaria: impacto en epidemiología del cáncer de mama en San Rafael, Mendoza
6.	2017	Español	Torres, et al. ⁶	Google académico	Características epidemiológicas y clínicas del Cáncer de mama
7.	2018	Español	Reina, et al. ⁶¹	Scielo	Caracterización de pacientes con cáncer de mama y sus familiares acompañantes
8.	2016	Español	Montalvo, et al. ⁶²	Redalyc	Condiciones sociodemográficas y nivel de incertidumbre en mujeres ante el diagnóstico de cáncer de mama
9.	2018	Español	Areyan G. ²⁵	Google académico	Características clínico epidemiológicas y quirúrgicas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama

10.	2019	Español	León, et al. ⁶³	Elseiver	Efecto de la sinergia de los factores de riesgo para cáncer de mama en mujeres de la ciudad de Veracruz
11.	2017	Español	García, et al. ⁶⁴	Redalyc	El cáncer de mama y su relación con los factores de riesgo modificables en mujeres de Armenia, Quindío
12.	2015	Español	Sifuentes, et al. ⁶⁵	Medigraphic	Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México
13.	2021	Español	Castro, et al. ⁶⁶	Google académico	Conocimiento de cáncer de mama y factores sociodemográficos, acceso y atención en salud en mujeres consultantes en centros oncológicos, Cartagena – Colombia
14.	2021	Español	Herrera, et al. ⁶⁷	Medigraphic	Características clínicas y epidemiológicas de cáncer de mama en un hospital general de zona de Cuernavaca, México
15.	2014	Español	Azpeitia N. ⁶⁸	Google académico	Prevalencia de cáncer de mama en el Hospital General de Querétaro (Enero-Diciembre 2012)
16.	2022	Español	Ramos, et al. ⁶⁹	Scielo	Cáncer de mama y análisis de los factores relacionados con los métodos de detección y estadificación de la enfermedad
17.	2013	Español	Guerra, et al. ⁷⁰	Google académico	Frecuencia de factores de riesgo para cáncer de mama en una unidad de atención primaria
18.	2017	Español	Gómez, et al. ⁷¹	Scielo	Características clínico-epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama. Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau», 2010-2014

19.	2015	Español	Ramos, et al. ²¹	Scielo	Cáncer de mama, su caracterización epidemiológica
20.	2022	Español	Mesa, et al. ⁷²	Scielo	Caracterización epidemiológica y clínico terapéutica de mujeres con cáncer de mama en zona urbana de Bayamo
21.	2017	Español	Gómez, et al. ⁷³	Redalyc	Incidencia de cáncer de mama en mujeres de la provincia Guantánamo en el período 2015-2016
22.	2021	Español	Cortina, et al. ⁷⁴	Google académico	Comportamiento del cáncer de mama en el Consultorio Médico de la Familia No.1 en Los Arabos
23.	2022	Español	Díaz R & Arriciaga J. ¹⁷	Solca	Utilidad de la mamografía y la ecografía en tejido fibroglandular denso como tamizaje de cáncer de mama
24.	2023	Español	Rondón J & Morales C. ⁷⁵	Medigraphic	Caracterización clínico-epidemiológica de mujeres con cáncer de mama en Guisa
25.	2014	Español	Pla, et al. ⁷⁶	Google académico	Comportamiento de los factores de riesgo del cáncer de mama en mujeres adultas mayores.
26.	2014	Español	Aparicio, et al. ⁷⁷	Google académico	Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de mama en las pacientes del policlínico Guillermo Tejas, Las Tunas
27.	2020	Español	Sánchez J & Sánchez N. ⁷⁸	Medigraphic	Agregación familiar y factores de riesgo de cáncer de mama en individuos afectados
28.	2019	Español	López, et al. ¹	Scielo	Prevalencia de factores de riesgo del cáncer de mama en población rural femenina

29.	2017	Español	García, et al. ⁷⁹	Medigraphic	Evaluación de factores de riesgo asociados al cáncer de mama en Alayón, Venezuela
30.	2019	Español	Rivera, et al. ²⁷	Scielo	Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud
31.	2021	Español	Orellana J & Valladares O. ⁸⁰	Google académico	Caracterización clínica epidemiológica del cáncer de mama en mujeres mayores de 20 años en El Salvador
32.	2018	Español	Luciano, et al. ⁸¹	Scielo	Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en mujeres hasta 40 años de edad
33.	2021	Español	Gainza, et al. ⁸²	Google académico	Caracterización clínica y epidemiológica del cáncer de mama en el Policlínico Docente "7 de noviembre", 2020
34.	2018	Español	Echeverz, et al. ⁸³	Google académico	Cáncer de mama: epidemiología y supervivencia epidemiología y supervivencia
35.	2016	Español	Hernández, et al. ⁸⁴	ResearchGate	Estudio de agregación familiar de cáncer de mama en el área de “La Jagua”, municipio Santa Cruz del Sur, Camagüey
36.	2016	Español	Puig, et al. ⁸⁵	ResearchGate	Estudio de agregación familiar de cáncer de mama en el policlínico Manuel Piti Fajardo del municipio Las Tunas
37.	2015	Ingles	Ryerson, et al. ⁸⁶	Pubmed	Reported breast symptoms in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program

38.	2019	Ingles	Unger, et al. ⁸⁷	Pubmed	Breast Cancer Diagnostic Delays Among Young Mexican Women Are Associated With a Lack of Suspicion by Health Care Providers at First Presentation
39.	2013	Español	Pinto & Pinto. ⁸⁸	Dianelt	Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el hospital nacional Almanzor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011
40.	2019	Español	Cortez A. ⁸⁹	Google académico	Comportamiento clínico del cáncer de mama en el departamento de cirugía en el Heodra de enero 2013-noviembre 2018
41.	2021	Español	Barrios D. ⁹⁰	Google académico	Prevalencia y características clínicas del cáncer de mama en pacientes menores de 40 años
42.	2019	Español	Fernández S. ⁹²	Google académico	Prevalencia de los diferentes tipos de cáncer de mama en pacientes que se sometieron a biopsias:en el área de imágenes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo año 2017
43.	2022	Español	Escalona G & Torre N. ⁹³	Google académico	Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de mama
44.	2019	Español	Valderrama, et al. ⁹⁴	Scielo	Correlación diagnóstica ultrasonográfica histopatológica
45.	2019	Español	Ramírez, et al. ⁹⁵	Scielo	Histología e inmunohistoquímica del cáncer de mama invasivo en la provincia de Pinar del Río
46.	2022	Español	González, et al. ⁹⁶	Scielo	Subtipos inmunohistoquímicos y su relación con los aspectos clínico-patológicos e histológicos del cáncer de mama

47.	2020	Español	Ulloa, et al. ⁹⁷	Medigraphic	Sobrevida en pacientes con cáncer de mama según su inmunohistoquímica experiencia del Instituto Oncológico Nacional -Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, Guayaquil, Ecuador
48.	2020	Español	Sotolongo, et al. ⁹⁸	Medigraphic	Incidencia del cáncer de mama en el Hospital Universitario "General Calixto García"
49.	2015	Español	Ramírez, et al. ⁹⁹	Scielo	Descripción clínica, anatomopatológica y de tratamiento de pacientes con cáncer de mama en una unidad de mastología de la ciudad de Medellín, Colombia. 2006-2013
50.	2023	Español	Evilla, et al. ¹⁰⁰	Medigraphic	Subtipos intrínsecos de cáncer de mama y factores pronósticos en un centro de referencia en Medellín, Colombia. Estudio descriptivo
51.	2018	Español	Pérez, et al. ¹⁰²	Google académico	Caracterización clínica y anatomopatológica de pacientes con cáncer de mama atendidas en el hospital "Ernesto Guevara de la Serna"
52.	2014	Español	Pelegriño, et al. ¹⁰²	Medigraphic	Cáncer de mama en pacientes femeninas de Granma: 1992 – 2011
53.	2021	Ingles	Melin & Gümüş. ¹⁰³	Elseiver	The utility of serum tumor markers CEA and CA 15-3 for breast cancer prognosis and their association with clinicopathological parameters
54.	2020	Ingles	Fan, et al. ¹⁰⁴	PubMed	Clinical value of serum biomarkers CA153, CEA, and white blood cells in predicting sentinel lymph node metastasis of breast cancer

55.	2020	Ingles	Hing, et al. ¹⁰⁵	PubMed	Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15–3 (CA 15–3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance
56.	2019	Español	Morales & Echeverría. ¹⁰⁶	Google académico	Biomarcadores mamarios en procesos metastásicos en mujeres ecuatorianas
57.	2022	Ingles	Hasan D. ¹³	PubMed	Diagnostic impact of CEA and CA 15-3 on chemotherapy monitoring of breast cancer patients
58.	2022	Ingles	Anoop, et al. ¹⁰⁷	PubMed	Significance of serum carcinoembryonic antigen in metastatic breast cancer patients: A prospective study
59.	2018	Ingles	Nicolini, et al. ¹⁰⁸	PubMed	An individual reference limit of the serum CEA–TPA–CA 15-3 tumor marker panel in the surveillance of asymptomatic women following surgery for primary breast cancer
60.	2018	Ingles	Imamura, et al. ¹⁰⁹	PubMed	Independent prognostic impact of preoperative serum carcinoembryonic antigen and cancer antigen 15-3 levels for early breast cancer subtypes
61.	2017	Ingles	Bayo, et al. ¹¹⁰	Google académico	Analysis of blood markers for early breast cancer diagnosis
62.	2015	Ingles	Stieber, et al. ¹¹¹	PubMed	Diagnostic efficacy of CA 15-3 and CEA in the early detection of metastatic breast cancer-A retrospective analysis of kinetics on 743 breast cancer patients