

Comportamiento histológico del carcinoma invasivo de mamas en mujeres operadas

Histological Behavior of Invasive Breast Carcinoma in Operated Women

Malvis Duany Fernández^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-5801-899X>

Niurka Diéguez Brooks² <https://orcid.org/0000-0002-6086-8245>

Eduviges Mingui Carbonell¹ <https://orcid.org/0000-0003-3979-3688>

Odelis Román Ramírez² <http://orcid.org/0000-0003-3886-7964>

¹Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo, Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo, Cuba.

²Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Guantánamo, Cuba.

* Autor para la correspondencia: mduany@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama invasivo es el tumor más frecuente en mujeres y la primera causa de muerte por cáncer en este sexo a nivel mundial. Es una lesión maligna del epitelio mamario, de etiología aún desconocida, pero sí se conocen algunos factores de riesgo que predisponen padecer la enfermedad.

Objetivo: Determinar el comportamiento histológico del carcinoma invasivo de mama en mujeres operadas.

Métodos: Se realizó un estudio, longitudinal retrospectivo con 121 pacientes operadas en el Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto de la provincia Guantánamo entre los años 2015 y 2016, con diagnóstico de carcinoma invasivo de mama. Para el análisis y procesamiento de los resultados se utilizaron métodos empíricos como la observación y el estudio documental y métodos matemático estadísticos como el análisis porcentual y el cálculo del valor del Ji al cuadrado. Se precisaron grupo de edades, factores de riesgo, tipo y grado histológico, estadio clínico e inmunohistoquímica.

Resultados: El comportamiento histológico del cáncer de mama en Cuba fue similar a lo descrito en otros países. El grupo de 60 y más años de edad predominó con 55 pacientes

(45,5 %), asociado al sobrepeso que es otro factor de riesgo con 33 pacientes (27,3 %). El carcinoma ductal infiltrante (75,2 %), el grado histológico II, 78 (64,5 %) y el estadio II B, 39 (32,2 %) fueron las características anatomopatológicas que prevalecieron en el estudio.

Conclusiones: El cáncer de mama constituye un problema de salud en incremento, por lo cual se debe continuar su investigación en Guantánamo, e incorporar nuevas variables como la supervivencia y pruebas de inmunohistoquímica para determinar el índice de proliferación Ki67 que permitan caracterizar la enfermedad en el territorio, así como establecer políticas de salud en aras de mejorar el estado de salud de la población con respecto al cáncer de mama, su diagnóstico y pronóstico.

Palabras clave: carcinoma invasivo; carcinoma ductal infiltrante; carcinoma lobulillar infiltrante.

ABSTRACT

Introduction: Invasive breast cancer is the most frequent tumor in women and the leading cause of cancer death in this sex worldwide. It is a malignant lesion of the mammary epithelium, of still unknown etiology, but some risk factors that predispose to the disease are known.

Objective: To determine the histological behavior of invasive breast carcinoma in women who underwent surgery.

Methods: A retrospective longitudinal study was carried out with 121 patients with diagnosis of invasive breast carcinoma, who underwent surgery at Dr. Agostinho Neto General Teaching Hospital in Guantánamo province from 2015 to 2016. For the analysis and processing of the results, empirical methods were used such as observation and documentary study. Statistical mathematical methods such as percentage analysis and the calculation of the Chi-squared value were used. Age group, risk factors, histological type and grade, clinical stage, and immunohistochemistry were specified.

Results: The histological behavior of breast cancer in Cuba was similar to that described in other countries. The group of 60 years of age and older prevailed, 55 patients (45.5%), associated with overweight which is another risk factor, 33 patients (27.3%). Infiltrating ductal carcinoma (75.2%), histological grade II, 78 (64.5%) and stage II B, 39 (32.2%) were the anatomopathological characteristics that prevailed in this study.

Conclusions: Breast cancer is a growing health problem, hence its investigation in Guantánamo should be continued. New variables such as survival and

immunohistochemical tests, to determine the Ki67 proliferation index, should also be incorporated to characterize the disease in this territory, as well as establishing health policies, to improve the health status of the population with respect to breast cancer, diagnosis and prognosis.

Keywords: invasive carcinoma; infiltrating ductal carcinoma; infiltrating lobular carcinoma.

Recibido: 10/06/2022

Aceptado: 11/02/2023

Introducción

El cáncer mamario es la enfermedad maligna más frecuente en la mujer, lugar que ha ocupado después que el cáncer de cuello uterino redujo su incidencia debido al diagnóstico precoz de la lesión premaligna y su tratamiento oportuno.⁽¹⁾

Se caracteriza por la presencia de un tumor maligno, capaz de invadir y destruir los tejidos. El cáncer de mama es una lesión maligna del epitelio mamario, de etiología aún desconocida, aunque sí se conocen algunos de los factores de riesgo que predisponen a padecer la enfermedad. Es la segunda causa de muerte en el orbe después de las enfermedades cardiovasculares, lo cual produce un gran impacto sanitario, económico y social.⁽²⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera un importante problema de salud pública en los países desarrollados, y de forma creciente en los países subdesarrollados y en el continente americano. La tendencia es similar, es decir, el cáncer de mamá es el más común entre las mujeres (29 %) con respecto al total de casos de cáncer y solamente es superada por el cáncer de pulmón (18 %). Para el año 2030, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima más de 596 000 casos nuevos y más de 142 100 muertes en la región, principalmente en la zona de América Latina y el Caribe.^(3,4,5)

En Cuba los tumores malignos también representan la segunda causa de muerte con una tasa de 216,3 por cada 100 000 habitantes. En el sexo femenino también son los tumores malignos los que constituyen la segunda causa de muerte, siendo el más frecuente el de

mama. La incidencia del cáncer está aumentando y es la principal causa de años potencialmente perdidos. En el último decenio se perdieron entre 12 y 16 años de vida por cada 1000 habitantes entre uno y 74 años. La mayoría de las mujeres que padecen cáncer de mama rebasan los 45 años y de ese grupo cerca del 40 % pertenece a la llamada tercera edad.^(6,7)

Los tumores pueden ser no invasivos, no infiltrantes, o *in situ* y en este caso solo afecta al epitelio de los conductos o de los lobulillos, o invasor o infiltrante cuando rompe la basal epitelial y se difunde por el estroma afectando vasos linfáticos y sanguíneos.^(8,9)

En las primeras etapas comienza como un nódulo no doloroso, en etapas I y II, y esto permite tratamientos menos invasivos y eleva los índices de supervivencia, con mejor calidad de vida de la mujer afectada.^(7,8,9) La clasificación histológica de los tumores epiteliales malignos de la mama según la (OMS) es la siguiente:

- No invasivo,
- carcinoma intraductal (ductal *in situ*) (CDIS),
- carcinoma lobular *in situ* (CLIS) invasivo,
- carcinoma ductal invasivo,
- carcinoma intraductal invasivo con componente intraductal predominante,
- carcinoma lobular invasivo.^(10,11)

Para poder realizar el diagnóstico de estos tumores e imponer un adecuado tratamiento definitivo es imprescindible conocer la variedad histológica antes descrita para lo cual existen diversas técnicas de obtención.⁽¹²⁾

Recientemente se ha agregado el diagnóstico de las características inmunohistoquímicas. Existen tres marcadores predictivos establecidos en el cáncer de mama los receptores estrógenos (RE) y receptores progesterona (RP) y HER2 que deben ser evaluados de modo rutinario en todos los casos de cáncer invasivo.⁽¹³⁾

La provincia Guantánamo no escapa de esta realidad mundial y nacional, así lo muestran las estadísticas del año 2016 en el cual ocurrieron 64 defunciones por cáncer de mama, para una tasa de mortalidad de 24,7 por 100 000 mujeres. De ellas, más de la mitad fueron del municipio cabecera.^(14,15)

El objetivo de este trabajo fue determinar el comportamiento histológico del carcinoma invasivo de mama en mujeres operadas.

Métodos

Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal retrospectivo con pacientes operadas, que presentaban diagnóstico anatomopatológico de carcinoma invasivo de la mama. Para el análisis y procesamiento de los resultados se utilizaron los siguientes métodos empíricos y teóricos, así como métodos estadísticos.

- Métodos empíricos: observación y estudio documental.
- Métodos teóricos: histórico-lógico, analítico-sintético, sistémico-estructural-funcional.
- Métodos estadísticos: análisis porcentual y cálculo del valor del Ji al cuadrado.

El universo de estudio estuvo constituido por todas las mujeres que asistieron a la consulta provincial de detección de cáncer de mama, o a la consulta multidisciplinaria de mamas en el Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto durante el período comprendido entre enero 2015 y diciembre 2016. La muestra estuvo constituida por las 121 pacientes operadas con diagnóstico confirmado por biopsia de la lesión tumoral de mama, de carcinoma invasivo. A las biopsias resultantes se les realizó estudio inmunohistoquímico. Para el estudio se tuvo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Pertenecer al grupo de mujeres operadas en el Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto con sospecha de cáncer de mama entre enero 2015 y diciembre 2016.
- Pacientes con biopsia transoperatoria con resultados confirmados de cáncer invasivo en cualquier estadio (todas las etapas clínicas y los tipos histológicos fueron incluidos).
- Pacientes comprendidas con edades menor de treinta años y mayores de sesenta años.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron del estudio todas las pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión antes señalados.

Se utilizaron las siguientes variables: grupo de edad, factores de riesgo, características histológicas (tipo y grado histológico del tumor), estadio clínico e inmunohistoquímica. El estudio se aprobó por el Comité de Ética del hospital y se cumplieron las exigencias de la Declaración de Helsinki.

No se solicitó consentimiento informado a las pacientes porque fue un estudio retrospectivo a partir de información obtenida de las historias clínicas de las pacientes, así como de una base de datos creada en la consulta multidisciplinaria provincial de cáncer de mama.

Resultados

En la tabla 1 se muestran las pacientes con carcinoma invasivo según grupos de edad. Se observó que las mujeres más afectadas con este diagnóstico se encontraban entre 60 años de edad y más (45,5 %).

Tabla 1 - Pacientes según grupos de edades con diagnóstico de carcinoma ductal invasivo

Edad	n	%
Menos de 30	1	0,8
30-39	8	6,6
40-49	32	26,4
50-59	25	20,7
60 y más	55	45,5
Total	121	100

Fuente: Servicio de Estadísticas Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Guantánamo 2015-2016.

Los porcentajes fueron calculados considerando los totales de las columnas.

Se pudo observar que el grupo de riesgo predominante fue la obesidad con 33 pacientes (27,7 %), seguido de los de los antecedentes patológicos familiares (12,4 %) y de los antecedentes patológicos personales de hiperplasia ductal atípica con (9,1 %), respectivamente.

Tabla 2 - Pacientes según factores de riesgo

Factores de riesgo	n	%
Antecedentes patológicos familiares de cáncer mamario (madre, hermanas y tías)	15	12,4
Antecedentes patológicos personales		
De cáncer de mama previo	3	2,5
De hiperplasia atípica (ductal-lobular)	11	9,1
Menarquía precoz	10	8,3
Menopausia tardía	4	3,3
Nuliparidad	5	4,1
Administración exógena de estrógenos	3	2,5
Sobrepeso	33	27,3
No lactancia materna	10	8,26

Fuente: Servicio de Estadísticas Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Guantánamo 2015-2016.

En la tabla 3 se observa que el tipo histológico que predominó en el estudio fue el carcinoma ductal infiltrante sin otra especificación (75,2 %). El grado histológico II constituye un grado de diferenciación moderada. En el estadiamiento del tumor predominó el estadio II B (32,2 %).

Tabla 3 - Distribución de las características anatomopatológicas de las pacientes

Tipo histológico	n	%
Carcinoma ductal infiltrante sin otras especificaciones.	91	75,2
Carcinoma ductal infiltrante cribiforme	15	12,4
Carcinoma ductal infiltrante más carcinoma coloide.	8	6,6
Comedocarcinoma	3	2,5
Carcinoma mixto (papilar más carcinoma coloide)	2	1,7
Carcinoma papilar invasor	2	1,7
Grado histológico	n	%
I	19	15,7
II	78	64,5
III	24	19,8
Estadio	n	%
I A	4	3,3
I B	6	4,9
II A	37	30,6
II B	39	32,2
III A	14	11,6
III B	16	13,2
III C	5	4,2
IV	0	0

Fuente: Servicio de Estadísticas Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Guantánamo 2015-2016.

La tabla 4 muestra que del total de pacientes estudiados (121), solamente en 68 de ellos se reflejó en su historia clínica el resultado de la inmunohistoquímica (56,2 %). Predominó el subtipo molecular luminal B (20,7 %). Quedaron sin especificar 53 pacientes (43,8 %) por no haberseles realizado el estudio.

Tabla 4 - Distribución de las características inmunohistoquímicas de las pacientes en estudio

Subtipo molecular	n	%
Luminal A	20	16,5
Luminal B	25	20,7
Sobreexpresión del HER-2	8	6,6
Basal-like (triple negativo)	15	12,4
No realizadas	53	43,8

Fuente: Servicio de Estadísticas Hospital General Docente Dr. Agostinho Neto. Guantánamo 2015-2016.

Discusión

El aporte científico del estudio presentado está en que los resultados obtenidos permitirán identificar la relación existente entre el tipo histológico del tumor y sus características inmunohistoquímicas.

En la investigación, el factor de riesgo edad estuvo presente, ya que fue el grupo mayor de 60 años de edad el que más pacientes aportó, lo que coincide con la literatura revisada. Varios autores consideran la edad como el factor de riesgo no genético más común, si se tiene en cuenta que el cáncer de mama es la primera causa de muerte en el sexo femenino en los países desarrollados y en vías de desarrollo, en los que la esperanza de vida es mayor de 70 años de edad. Es por esto que se considera la edad por encima de 60 años como factor de riesgo, directamente proporcional al aumento del peligro de padecer la enfermedad.^(5,8,9,15,16)

Las autoras consideran que a pesar de que la etiología del cáncer de mama no está bien precisada, la presencia de varios factores de riesgo en una misma paciente, hacen que la posibilidad de padecer la enfermedad sea mayor. En este estudio se asocia al grupo de 60 y más años el sobrepeso manifiesto de esas pacientes.

En la bibliografía consultada, la obesidad como factor de riesgo asociado al cáncer de mama -evaluado por el IMC- se atribuye a la edad de las pacientes, unida a la disminución de la actividad física, la mayor inactividad y el sedentarismo. Lo anterior coincide con la literatura revisada, que condiciona un aumento de la conversión de los

precursores andrógenos de origen suprarrenal hacia estrógenos. Esto determina una nociva influencia sobre la mama, sin tener la contrapartida de los progestágenos, sobre todo la de distribución abdominal.^(13,17)

Después de la menopausia, los ovarios dejan de producir estrógenos y el tejido adiposo se convierte en la principal fuente de esa hormona, de manera que aquellos tejidos, como el parénquima mamario son muy sensibles a los estrógenos y quedan expuestos a un mayor estímulo entre las mujeres obesas.

Esta circunstancia representa un riesgo mayor de desarrollar una neoplasia y en su caso, un crecimiento más rápido de los tumores hormono-dependientes de los estrógenos. Los niveles de estrógenos en mujeres posmenopáusicas obesas se encuentran entre el 50 y el 100 % más altos que en las mujeres con peso adecuado.^(13,17,18)

Los antecedentes patológicos personales y familiares también juegan un papel importante. Ambos estuvieron presentes en más del 20 % de la muestra estudiada. Los antecedentes personales de cáncer de mama previo o hiperplasia ductal atípica, mostraron ser los de mayor peso desde el punto de vista epidemiológico.^(2,5,6,8,9,15,16,19,20)

Con respecto al tipo histológico, predominó el carcinoma ductal infiltrante y sus diferentes variantes lo que coincide con la literatura revisada.^(2,5,10,11,12) Existe la variedad lobulillar infiltrante con menor frecuencia, que coincide con lo expuesto por *Martínez* y otros que plantean que los carcinomas papilares invasivos (CPI) son raros, y estiman que representan aproximadamente el 1 % de todos los tumores malignos mamarios.^(2,5,10,11,21)

El grado histológico que predominó fue el II. Esto se refiere al grado de diferenciación del tumor, que en este caso se corresponde con los tumores moderadamente diferenciados. Esta gradación tiene un valor pronóstico, ya que al aumentar este disminuye la supervivencia.^(22,23)

La etapa clínica dada por el TNM (tumor, node, metástasis, por sus siglas en inglés) mediante el cual se hace la evaluación clínica del tumor en cuanto a su tamaño, la presencia de ganglios regionales y distancia afectados, estos últimos considerados como metástasis ganglionar, así como la metástasis visceral que predominó en este estudio fue la etapa II. Estos resultados coinciden con la bibliografía consultada.^(24,25,26)

La etapa clínica II se considera una detección temprana de la enfermedad, aun cuando se trate de pacientes sintomáticas, permite tratamientos menos invasivos y elevan los índices de supervivencia con mejor calidad de vida en las pacientes afectadas.^(2,3,26)

Otra de las características de gran valor para establecer tratamiento y pronóstico para las pacientes portadoras de un carcinoma invasor de mama lo constituye la

inmunohistoquímica propia del tumor,^(2,13) lo cual permite hacer un tratamiento más eficaz, y los receptores hormonales juegan un importante papel tanto para el estrógeno, como para la progesterona.

La existencia de tales receptores será más marcada mientras más edad tenga la paciente. Si estos receptores faltan o casi no existen, el tumor será muy agresivo. Por el contrario, será menos agresivo mientras más receptores se encuentren en las células tumorales.^(13,27) En este estudio solo contaron con esta evaluación 68 pacientes (56,2 %) de las cuales solo el 20,7 % tenía un subtipo molecular luminal B y el 12,4 % poseía un *Basal-like* (triple negativo) para un 33,1 %. Esto se traduce en un pronóstico desfavorable debido a las características específicas del tumor.⁽²⁸⁾

Las pacientes a las que se realizó la inmunohistoquímica (16,5 %) poseían un subtipo molecular luminal A, y en el 6,6 % se pudo constatar sobreexpresión del HER2, que no es más que la traducción de la presencia de receptores hormonales estrogénicos. La presencia de estas características expresa un mejor pronóstico de la enfermedad.⁽²⁹⁾

Nuestro estudio coincide, con la bibliografía revisada, al expresar que el valor de la diferenciación celular y la presencia de receptores hormonales permiten establecer una adecuada terapéutica y pronóstico a las pacientes portadoras del cáncer de mama.^(2,13)

Sin embargo, a pesar de que predominó el grupo de edad de 60 años y más, no se evidenció que existiera una mayor asociación a la presencia de mayor cantidad de receptores hormonales, que indujeran a establecer un mejor pronóstico de la enfermedad al ser menos agresivo el tumor.

Entre las limitaciones de este estudio, está el hecho que no se pudo realizar la caracterización inmunohistoquímica al ciento por ciento de los tumores diagnosticados en las pacientes que padecieron cáncer de mama en el período de tiempo estudiado. Se trata de una técnica novedosa, de alta tecnología, que en esos momentos solo estaba concentrada en centros de referencia nacionales, lo cual dificultó disponer de los resultados para imponer un tratamiento definitivo a las pacientes.

Lo antes descrito será objeto de estudio de otras investigaciones y otras variables, tales como la supervivencia.

Predominaron las mujeres de 60 años y más, que en su mayoría eran obesas, y presentaron antecedentes patológicos familiares de cáncer de mama.

La inmunohistoquímica solo pudo ser evaluada en la mitad de las pacientes estudiadas, para poder imponer el tratamiento oncoespecífico. Las características celulares identificadas expresaron un pronóstico desfavorable en cuanto a la agresividad del tumor

y la presencia de varios factores de riesgo en una misma paciente demostró que la posibilidad de padecer la enfermedad era mayor.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez Pérez A. Cáncer de mama. Afecciones mamarias. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010 [acceso 08/09/2015]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/afecciones_mamarias/indice_p.htm
2. González L, Boada L. Factores pronósticos anatomopatológicos de supervivencia en el cáncer de mama. MEDISAN. 2012 [acceso 04/06/2015];16(12):1899-905. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012001200012&lng=es&nrm=iso
3. Soriano García JL, Rubio Hernández MC, López Soto MV, Marinello Guerrero JJ, Rodríguez Menéndez M. Programa integral para el control del cáncer en Cuba. Cáncer de mama: guía de práctica clínica en diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2013.
4. Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía. Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama 2015. México: INEG; 2015. [acceso 30/10/2016]. p.16. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/mama0.pdf>
5. Escalona Pupo GI, de la Torre Hernández N. Comportamiento clínico-epidemiológico del cáncer de mama. Hol Cien. 2022 [acceso 02/03/2015];3(3) Disponible en: <https://revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/231/1266>
6. Ramírez Vázquez. Cáncer, incidencia de cáncer. Oncología, Salud Pública. Boletín Al Día. 13 dic, 2013 [acceso 14/10/2017]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2013/12/13/la-incidencia-del-cancer-de-mama-aumenta-un-20-desde-2008/>
7. Dirección Nacional de Estadísticas, Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud, 2017 [acceso 07/02/2018]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
8. González Limonte M, Isla Valdés M, Peléz Mendoza J, Juncal V, Álvarez Sintés R. Afecciones mamarias benignas y malignas. En: Álvarez Sintés R. Temas de Medicina General Integral. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 400-2.

9. González Blanco A, García Hervás JM. Historia natural del cáncer de mama. *Toko-Ginecología Práctica*. 2002 [acceso 06/01/2016];61:264-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-toko-ginecologia-practica-133-articulo-historia-natural-del-cancer-mama-13034474>
10. Feal Suárez M. Nódulo de mama. En: Pardo Gómez G, García Gutiérrez A. *Temas de cirugía*. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 498-502.
11. Cirón GR, Herrera MA. Neoplasias. En: *Anatomía Patológica. Temas para la citopatología*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010 [acceso 18/10/2015]. p. 148. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/anatomia_patol/indice_p.htm
12. Sociedad Americana del Cáncer. *Cáncer de mama*. EE.UU.: American Cancer Society; 2016 [acceso 14/01/2018]. Disponible en: http://www.cancer.org/breast_cancer.shtml
13. López TM, García FI, Guida V, Fernández A, Blanch R. Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. *Revista Venezolana de Oncología*. 2017 [acceso 18/08/2017];29(2):7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375650363005>
14. Gómez Lloga T, Franco de la Iglesia Y, Noa Garbey M, Illas Bornot Y, Frómeta Ordóñez D. Incidencia de cáncer de mama en mujeres de la provincia Guantánamo en el período 2015-2016. *Revista de información científica*. 2017 [acceso 30/10/2017];96(5):7. Disponible en: <http://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/index>
15. Dirección Provincial de Salud de Guantánamo, Ministerio de Salud Pública de Cuba. *Anuario Estadístico Provincial de Salud*. Cuba: MINSAP; 2017.
16. Malvasio S, Schiavone A, Camejo N, Castillo C, Artagaveytia N, Di Matteo C, *et al*. Características clínico patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes. *Rev Méd Urug*. 2017;33(2):94-101.
17. Jova Eleja IZ, González Sotolongo OC, Arpa Gámez A. El síndrome metabólico como factor de riesgo para el cáncer de mama. *Rev Cubana Med Mil* 2016 [acceso 02/12/2016];45(2):7. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572016000200008&lng=es&nrm=iso
18. Oliva Anaya CA, Cantero Ronquillo HA, García Sierra JC. Dieta, obesidad y sedentarismo como factores de riesgo del cáncer de mama. *Rev Cubana Cir*. 2015 [acceso 02/02/2016];54(3):7. Disponible en:

http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932015000300010&lng=es&nrm=iso

19. Korff BR. Cáncer de mama. Principios de Genética. En: Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. España: ELSEVIER; 2017 [acceso 02/03/2015]. p. 186-9. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/topic/c25C325A1ncr2520de2520mama>
20. Cuál es su riesgo de cáncer de mama. Medline Plus. USA: National Library of Medicine. 2017 [acceso 03/10/2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000830.htm>
21. Martínez Navarro J, Rodríguez Pino M, Martínez Navarro V, Fumero-Roldán L. Carcinoma papilar invasor de la mama. Presentación de un caso. Medisur. 2017 [acceso 21/10/2017];15(4):7. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3642>
22. Feal Suárez M, García Gutiérrez A. Enfermedades quirúrgicas de la mama. En: Gilberto PG, Alejandro GG. Temas de cirugía. Tomo II. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 483-97.
23. Pelegrino Reyes R, Velázquez Matos L, Pelegrino Velázquez B. Cáncer de mama en pacientes femeninas de Granma, 1992-2011. Multimed. 2021 [acceso 15/10/2021];18(2):7. Disponible en: <http://www.multimedgrm.sld.cu/articulos/2014/v18-2/3.html>
24. Fawcett W. Glándula mamaria. En: Tratado de Histología. 10 ed. Madrid: Editorial Interamericana, División de McGRAW; 1995. p. 934-45.
25. Alemán Cuevas JF. Selección y procesamiento de tejidos. Actualización técnica. Congreso Citopatología. 2009. Santiago de Cuba: MINSAP; 2009. p. 33-66.
26. Junqueira LC, Carneiro J. Aparato Reproductor Femenino. En: Histología Básica. 6 ed. Barcelona: Editorial Masson; 2005. p. 449.
27. Arango Prado IMC, Rodríguez Padilla C. Protagonismo del sistema inmune en el microambiente de los tumores malignos de la mama. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2016 [acceso 20/01/2017];32(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=68150>
28. Aguilar Sánchez YM, Aguilar E, Gamboa Carrazana K. Comportamiento de los factores de riesgo del cáncer de mama. Consultorio No. 1 Guisa. Enero 2016-2017. MULTIMED. 2022 [acceso 25/02/2022];22(6):1120-33. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1037/1426>

29. Duvergel Calderín D, de Armas Fernández MC, Salvent Tames A, Olivera Fonseca EM, Romero Viamonte K. Caracterización histopatológica del cáncer de mama infiltrante HER2 positivo en el Hospital Hermanos Ameijeiras. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2019 [acceso 11/10/2022];45(4):407. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2019000400006&lng=es

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Malvis Duany Fernández.

Análisis formal: Niurka Diéguez Brooks.

Metodología: Malvis Duany Fernández.

Redacción - revisión y edición: Odelis Román Ramírez, Eduviges Mingui Carbonell.

Todos los autores revisaron la redacción y aprobaron la versión final del trabajo.