



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

**SEP** Sistema de  
Estudios de Posgrado

# **Universidad de Costa Rica**

## **Sistema de Estudios de Posgrado**

### **Programa de Posgrado en Especialidades Médicas**

**Caracterización de las pacientes con diagnóstico de  
cáncer de mama axila positiva post neoadyuvancia  
operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del  
Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023.**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la  
Comisión del Programa de Estudios del Posgrado de Oncología  
Quirúrgica, para optar al grado académico y título de especialista en  
Oncología Quirúrgica.

Sustentante:  
María del Milagro Ríos Mora.

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica, 2025

## **Dedicatoria**

A mami, Rita, porque solo ella sabe lo que pasé para llegar hasta aquí.

## **Agradecimientos**

Al finalizar esta etapa tan importante de mi vida, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a quienes han sido pilares fundamentales en este camino.

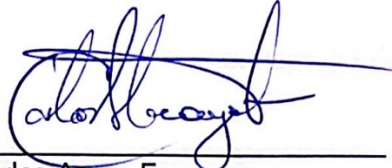
A mis papás, por su amor incondicional, su apoyo constante y por ser mi mayor inspiración; este logro también es suyo.

A mi novio, Daniel, por estar a mi lado en cada momento, brindándome su compañía, paciencia y aliento en los días más difíciles. Gracias por creer en mí y ser mi refugio en este viaje.

A mis tutores y profesores en este largo camino, gracias por su guía, enseñanzas y valiosos consejos. Su orientación ha sido clave para mi crecimiento académico y personal. Aprecio profundamente su dedicación y el tiempo que han invertido en ayudarme a lograr este objetivo.

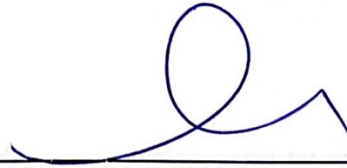
A todos los que, de una u otra manera, me han acompañado y apoyado en este camino, por siempre gracias.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Quirúrgica de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado y título de Especialidad en Oncología Quirúrgica”



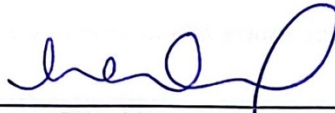
---

Dr. Carlos Araya Fonseca  
Decano o Representante del Decano Sistema de Estudios de Posgrado



---

Dra. Beatriz Araya Chacón  
Profesora Guía Especialista en Oncología Quirúrgica



---

Dra. Natasha Lbría Terwes  
Lectora Especialista en Cirugía General y Oncología Quirúrgica



---

Dra. Beatriz Araya Chacón  
Coordinadora Programa de Posgrado en Oncología Quirúrgica



---

Dra. María del Milagro Ríos Mora  
Sustentante

## CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

Cartago, 23 de abril del 2025

Estimados señores:

Por este medio, yo, Julio César Mora Dinarte, cédula 115920902, en mi calidad de filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos, hago constar que he revisado y hecho las recomendaciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación y concordancia gramatical al trabajo final de graduación con el título:

**“Caracterización de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva post neoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023”**, elaborado por María del Milagro Ríos Mora, identificación 1-1525-0085, para optar por el título de especialista en Oncología Quirúrgica.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica, se suscribe atentamente:



Julio César Mora Dinarte  
Asociación Costarricense de Filólogos  
Carné No. 318  
Teléfono: 87630383

## DECLARACIÓN JURADA

La suscrita, María del Milagro Ríos Mora, cédula 115250085, mayor de edad, soltera, vecina de Montes de Oca, provincia de San José, estudiante del Sistema de Estudios de Posgrado del Programa de Posgrados en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica; manifiesto que soy la autora intelectual de la tesis:

“Caracterización de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023.”

Que los resultados y la propuesta son producto de mi investigación.

Es todo.

Firmo en San José, Costa Rica, el veinticuatro de abril del dos mil veinticinco.

---

María del Milagro Ríos Mora

Cédula 1 1525 0085

## Tabla de contenido

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	1
1.1 Introducción .....	2
1.2 Antecedentes de la investigación .....	6
1.2.1 Nacionales.....	6
1.2.1 Internacionales .....	7
1.3 Justificación .....	9
1.4 Problema de Investigación.....	10
1.4.1 Pregunta de investigación .....	10
1.5 Objetivos .....	10
1.5.1 Objetivo general .....	10
1.5.2 Objetivos específicos .....	10
1.6 Limitaciones y Delimitaciones .....	11
1.6.1 Limitaciones .....	11
1.6.2 Delimitaciones .....	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	13
2.1 Embriología y Anatomía de la mama y la axila .....	14
2.2 Epidemiología del cáncer de mama.....	17
2.3 Factores de riesgo para cáncer de mama .....	19
2.4 Tamizaje y diagnóstico de cáncer de mama.....	20
2.5 Patología del cáncer de mama .....	24
2.5.1 Tipos histológicos principales.....	27
2.5.2 Inmunohistoquímica .....	29
2.5.3 Subtipos moleculares .....	31
2.6 Clasificación y Estadíaaje del cáncer de mama.....	32

2.7 Manejo del cáncer de mama.....	37
2.7.1 Generalidades .....	37
2.7.2 Neoadyuvancia.....	38
2.7.3 Tratamiento quirúrgico .....	42
2.7.4 Adyuvancia.....	51
2.7.5 Radioterapia .....	55
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	57
3.1 Tipo de investigación .....	58
3.2 Población de la investigación.....	58
3.3 Criterios de inclusión.....	58
3.4 Criterios de exclusión.....	58
3.5 Fuentes de información .....	59
3.6 Muestra .....	59
3.7 Variables .....	59
3.8 Procesamiento y análisis de datos .....	61
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	62
4.1 Análisis de datos .....	63
4.1.1 Características Epidemiológicas .....	63
4.1.2 Características Histopatológicas e Inmunohistoquímicas .....	65
4.1.3 Respuesta a la Neoadyuvancia.....	66
4.1.4 Análisis de Respuesta por Subtipo Molecular .....	67
4.1.5 Análisis de Respuesta por año.....	69
4.1.6 Análisis de Ganglios.....	70
4.1.7 Candidatas Potenciales para Disección Axilar Dirigida o BGC postneoadyuvancia .....	71

4.2 Discusión de resultados .....	71
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	76
5.1 Conclusiones .....	77
5.2 Recomendaciones .....	78

## Resumen

El cáncer de mama representa en la actualidad un problema de salud pública, siendo el más común en mujeres a nivel mundial. Se trata de una patología compleja desde su diagnóstico, la biología de la enfermedad y los tipos de tratamientos disponibles. Un diagnóstico temprano, acompañado de un tratamiento adecuado, genera un impacto importante a nivel social, económico y en la salud de la población. La tendencia global actual es el desescalonamiento de la terapia quirúrgica, debido a la amplia disponibilidad de terapias sistémicas dirigidas.

Existen pocos estudios que analicen a la población costarricense y sus características asociadas al cáncer de mama, y aún menos aquellos que valoren específicamente la enfermedad localmente avanzada en pacientes candidatas a terapia preoperatoria. En este trabajo se analizaron las características epidemiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de 145 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con axila positiva posterior a tratamiento neoadyuvante, operadas en el Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia durante los años 2019-2023. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos recolectados.

Se identificó que las pacientes incluidas en la muestra eran mujeres con una edad promedio de 52,6 años, que presentaban principalmente lesiones en la mama izquierda, carcinoma ductal infiltrante, grado II, subtipo molecular Luminal B, estadios clínicos cT2/T3 y cN1. La mayoría fue sometida a mastectomía radical modificada. El 33,8 % de las pacientes presentó una respuesta patológica completa; al valorar únicamente la respuesta a nivel axilar, el 49 % alcanzó un estadio ypN0. Los subtipos con mejor respuesta patológica completa fueron los correspondientes a neoplasias HER2 sobreexpresado y triple negativo.

## Índice de tablas

Tabla 1. Riesgo relativo de los factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama.....	20
Tabla 2. Clasificación BIRADS .....	22
Tabla 3. Clasificación histológica de neoplasias de la mama según OMS .....	25
Tabla 4. Subtipos moleculares cáncer de mama .....	32
Tabla 5. Clasificación clínica TNM cáncer de mama.....	34
Tabla 6. Estadios pronósticos según clasificación TNM de cáncer de mama...	36
Tabla 7. Régimen Preferido de Terapia sistémica según subtipo molecular ....	40
Tabla 8. Recomendaciones de márgenes luego de cirugía conservadora en mama.....	45
Tabla 9. Variables analizadas en la investigación.....	59

## Índice de figuras

Figura 1. Drenaje linfático mamario.....	16
Figura 2. Terapia sistémica adyuvante luego de terapia preoperatoria según subtipo molecular .....	53

## Índice de gráficos

Gráfico 1. Distribución por grupo de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).....	63
Gráfico 2. Distribución por año de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023) .....	64
Gráfico 3. Distribución según respuesta patológica completa de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023). 66	
Gráfico 4. Distribución según respuesta axilar de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).....	67
Gráfico 5. Distribución según ypN de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023) .....	67
Gráfico 6. Distribución según subtipo molecular y respuesta obtenida de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023) .....	68
Gráfico 7. Distribución según año y respuesta obtenida de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023). 70	

## Lista de abreviaturas

a.C.: antes de Cristo

d.C.: después de Cristo

EGFR: factor de crecimiento epidérmico

BGC: biopsia de ganglio centinela

HCG: Hospital Calderón Guardia

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

NBSAP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

RMN: Resonancia magnética

ESMO: European Society for Medical Oncology

OMS: Organización mundial de la Salud

CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante

CLI: Carcinoma Lobulillar Infiltrante

RE: receptor de estrógenos

RP: receptor de progesterona

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

AJCC: American Joint Committee on Cancer

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

pCR: respuesta patológica completa (pCR)

BAAF: biopsia por aspiración por aguja fina

TAD: disección axilar dirigida o Targeted Axillary Dissection



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, María del Milagro Ríos Mora, con cédula de identidad 115250085, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axile positiva postnooatruencia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del HCG en los años 2019-2023.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: María del Milagro Ríos Mora

Número de Carné: B15414 Número de cédula: 115250085

Correo Electrónico: milagro.rios.mora@gmail.com

Fecha: 24/4/25 Número de teléfono: 86420267

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dra. Beatriz Araya Chacón

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

# CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## 1.1 Introducción

El cáncer de mama representa en la actualidad un problema de salud pública a nivel mundial, y no se trata de una problemática de reciente aparición. Al hablar de patología mamaria, es importante reconocer que, a lo largo de la historia, esta ha ido ganando protagonismo de manera progresiva.

La palabra *cáncer* proviene del griego *karkinos*, que significa “cangrejo”, debido a que, en un inicio, la morfología de las lesiones se comparaba con las patas y tenazas de este animal, en alusión a su carácter infiltrativo. Después del año 500 a. C., con la teoría de los “humores” propuesta por Hipócrates, se sostenía que la salud dependía del equilibrio de cuatro fluidos corporales, y se creía que el acúmulo de la “bilis negra” era la causa de los tumores. En el caso específico del cáncer de mama, su origen se asociaba a un flujo lento del humor que se “estancaba” y se “coagulaba” en el pecho (Sosa, 2010).

Para el año 200 d. C., el médico griego Claudio Galeno inició la descripción de los tumores mamarios, enfatizando cuán frecuentes eran en las mujeres. Con el tiempo y el desarrollo del conocimiento médico, se fue popularizando el tratamiento local de estas lesiones. Se ha documentado que médicos romanos realizaban resecciones extensas, incluso hasta el músculo pectoral, o cauterizaban la mama sin anestesia. A pesar de que estos tratamientos no ofrecían resultados favorables, su práctica continuó durante varios siglos (Bendror et al., 2022).

Durante el Renacimiento y la Edad Moderna, el conocimiento médico avanzó significativamente. Diversos médicos describieron la importancia de la linfa y la diseminación linfática, así como la asociación del cáncer de mama con el sexo femenino. En este contexto, se implementaron distintos métodos para la amputación de la mama. Estos procedimientos se extendieron por toda Europa, siendo los mayores exponentes los médicos franceses y alemanes. Sin embargo, la mortalidad quirúrgica era elevada, con grandes desafíos como el dolor, el sangrado y las infecciones postoperatorias, además del uso de métodos agresivos como la pinza de Helvétius. Para 1757, el médico francés Henri Le

Dran postuló que el cáncer era una enfermedad local que progresaba por estadios, y que se debía realizar la resección del tumor mamario antes de su propagación a los ganglios axilares (Barrón Gallardo et al., 2020).

En el siglo XIX se formularon nuevas hipótesis sobre el origen del cáncer y su posible tratamiento. Además, se registraron dos grandes contribuciones a la cirugía mamaria: la introducción de la anestesia en 1846 por William Morton, y los principios de antisepsia propuestos por Joseph Lister (Cruz Benítez & Morales Hernández, 2014). En 1867, el cirujano inglés Charles Moore describió que la recidiva tumoral era consecuencia de una cirugía insuficiente. Para 1890, el cirujano William Halsted introdujo la mastectomía radical como tratamiento definitivo para las mujeres con cáncer de mama, basándose en la teoría “Virchow-Halsted”, según la cual el cáncer era una enfermedad locorregional que, al progresar, generaba metástasis a otros sitios del cuerpo (Barrón Gallardo et al., 2020). Este procedimiento, que consistía en la resección de la piel, la glándula mamaria, el músculo pectoral y múltiples adenopatías axilares, se mantuvo como el tratamiento estándar durante aproximadamente setenta años, ya que mostró una mayor tasa de supervivencia en comparación con mujeres que no se sometían a una cirugía radical (Sosa, 2010).

De forma paralela al avance en la cirugía local, surgieron estudios como los del médico inglés Thomas Beatson, quien en 1895 evidenció que mujeres con cáncer de mama que se sometían a ooforectomía presentaban una reducción en el tamaño tumoral. Este hallazgo sentó las bases de la terapia antihormonal, fundamental para el tratamiento en décadas posteriores (Barrón Gallardo et al., 2020).

El siglo XX se caracterizó por grandes avances, entre ellos la aparición de la quimioterapia y la radioterapia como tratamientos complementarios a la cirugía. La visión tradicional del cáncer de mama como enfermedad local fue reemplazada por la concepción de una enfermedad sistémica que requería un abordaje multidimensional. En 1896, Grubbe aplicó por primera vez radioterapia en cáncer de mama utilizando rayos X; en 1904, Robbert Abbe empleó radio, y

posteriormente Hans Holfelder definió los campos tangenciales para su aplicación, evolución que culminó en las terapias radiantes que se emplean en la actualidad (Ben-Dror et al., 2022). Tras la Segunda Guerra Mundial, se retomaron estudios sobre el gas mostaza, lo que dio origen a investigaciones en agentes químicos capaces de afectar el crecimiento celular tumoral. Estos trabajos marcaron el inicio de avances significativos en los tratamientos sistémicos, hasta que en 1980 Gianni Bonadonna definió el concepto de poliquimioterapia como tratamiento adyuvante (Ben-Dror et al., 2022).

Respecto al manejo quirúrgico, a inicios del siglo XXI ya existían numerosos estudios sobre la efectividad de realizar cirugías menos extensas. Es importante destacar el aporte de Patey y Dyson, quienes en 1948 introdujeron la técnica de mastectomía radical modificada. Posteriormente, Madden propuso no reseca los músculos y limitar la disección ganglionar únicamente a la axila. Asimismo, en ese mismo año, McWhirter introdujo el concepto de mastectomía simple seguida de radioterapia (Barrón Gallardo et al., 2020).

En 1957 se creó *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), con el objetivo de comprobar la efectividad de los nuevos tratamientos anticancerígenos y de la cirugía. Para 1967, Bernard Fisher, investigando para este grupo, demostró que la mastectomía total era igual de efectiva que la técnica de Halsted, generando un cambio importante en la terapéutica de esta patología (Ben-Dror et al., 2022). Además, a inicios de 1976 se inició el estudio B-06, en el que por primera vez se comparó la cirugía conservadora (es decir, tumorectomía más radioterapia) con el tratamiento estándar mediante mastectomía. Los resultados se publicaron en 1994 y demostraron que no existía diferencia en la supervivencia entre ambos enfoques, lo que transformó radicalmente el paradigma terapéutico vigente hasta entonces (Fisher y Anderson, 1994).

Al inicio de la década de la década de 1970 se describió el receptor de estrógeno y su relación con el cáncer de mama. Ya para 1972 existían terapias como el tamoxifeno, aprobado para el tratamiento de esta patología. En 1974 se descubrió el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), pero fue hasta

1987 que se evidenció que el gen *ERBB2*, el cual codifica un receptor de esta familia denominado *HER2*, se encontraba amplificado en el cáncer de mama. Para esta alteración se desarrolló, en 1989, un anticuerpo como terapia dirigida: el trastuzumab, que fue aprobado por la FDA hasta el año 2006 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no metastásico, y que continúa utilizándose de forma fundamental en la actualidad (Barrón Gallardo et al., 2020).

Con una clara evolución en las modalidades terapéuticas, el siglo XXI se ha caracterizado por el desarrollo de terapias biológicas y dirigidas, orientadas a mejorar la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. Además, la tendencia hacia cirugías menos invasivas llevó inicialmente a la descripción de la biopsia de ganglio centinela (BGC), por Umberto Veronesi y Armando Giuliano, lo que permitió obtener información relevante sobre el estadio axilar y, en algunos casos, reducir la necesidad de una disección ganglionar completa. En la actualidad, múltiples estudios continúan explorando la posibilidad de modificar el tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos, demostrando que es posible realizar únicamente una disección axilar dirigida o una BGC sin recurrir a disecciones axilares extensas, logrando así evitar morbilidades sin comprometer los beneficios oncológicos (Ben-Dror et al., 2022). Dado este progreso, cabe preguntarse: ¿qué nuevos cambios existirán en el futuro para el manejo de esta enfermedad?

En Costa Rica, el sistema de salud pública es el principal responsable del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer (Aparicio et al., 2023). El abordaje del cáncer de mama en el país se concentra principalmente en tres hospitales nacionales: el Hospital México, el Hospital San Juan de Dios y el Hospital Calderón Guardia (HCG). Este último atiende una población adscrita de aproximadamente 1.500.000 personas, lo que representa cerca del 30 % de la población nacional, siendo centro de referencia para clínicas del área central, así como de zonas como Cartago, Limón, Guápiles y Turrialba (CCSS, 2025). A pesar de que el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres en Costa Rica, existen pocos estudios que analicen sus características, y aún menos aquellos

que evalúan específicamente la enfermedad localmente avanzada en pacientes candidatas a terapia preoperatoria. Además, la tendencia mundial hacia terapias quirúrgicas menos invasivas, especialmente en el manejo axilar, plantea el constante desafío de avanzar e investigar en este campo a nivel nacional.

## **1.2 Antecedentes de la investigación**

### **1.2.1 Nacionales**

Existen pocos estudios que describan las características de la población con cáncer de mama en Costa Rica. Aparicio et al. (2023) realizaron el estudio más amplio hasta el momento, en el que caracterizaron a la población con cáncer de mama utilizando el Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud, correspondiente al periodo 2008-2012. Se analizaron 3.160 pacientes con cualquier tipo de cáncer de mama invasivo. En este trabajo se identificaron factores relevantes como una lateralidad dominante en mama izquierda (50,6 %), y se determinó que el carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más común (aproximadamente 76,2 %), siendo moderadamente diferenciado (grado II) en el 40,7 % de los casos. En cuanto a los subtipos moleculares, el 56 % correspondía a *Luminal A*, el 8,6 % a *Luminal B* y el 15,6 % a triple negativo. La mayoría de las pacientes se encontraban en estadio IIA (26,7 %), seguido del estadio I (21,7 %). La afectación ganglionar se distribuyó en un 16,6 % con compromiso de 1-2 ganglios y un 20,3 % con metástasis en más de 3 ganglios. Respecto al tipo de cirugía, se clasificó en radical (41,8 %) y conservadora (46,6 %) (Aparicio et al., 2023). Es importante señalar que este estudio no valoró la respuesta patológica completa, ni en mama ni en axila, en pacientes que recibieron terapia neoadyuvante; únicamente se registró qué pacientes fueron tratadas con este tipo de enfoque.

También se puede mencionar el trabajo final de graduación de Coto (2016), en el cual se caracterizó una población de 30 pacientes con cáncer de mama *HER2* positivo que recibieron terapia neoadyuvante en el Hospital Calderón Guardia. La media de edad fue de 48 años, con un 58,6 % de afectación en mama izquierda,

y un 93,2 % de carcinomas ductales infiltrantes. Al momento del diagnóstico inicial, el 51,7 % de las pacientes presentaban un estadio clínico T3 y el 62,1 %, N1. En cuanto al tratamiento quirúrgico, el 93,1 % se sometió a mastectomía radical modificada. Tras la neoadyuvancia, el 41,4 % alcanzó un estadio *ypT0* y el 79,8 %, *ypN0* (Coto, 2016).

Otro estudio realizado en población costarricense adscrita al Hospital Calderón Guardia es la tesis de Conejo y Cascante (2016), en la que se valoraron 153 pacientes con cáncer de mama operadas por el servicio de Ginecología Oncológica. Se identificó que el 58 % provenía de la provincia de San José, el 34 % de Limón, y el 20,3 % se encontraba en estadio IIA. El 64,7 % presentaba carcinoma ductal infiltrante, el 46,4 % tenía grado histológico II y el 54,2 % correspondía al subtipo *Luminal A*, mientras que el 19 % era triple negativo. Respecto al tipo de cirugía, el 69 % recibió cirugía radical y el 23 % cirugía conservadora. Además, el 12,4 % de las pacientes presentó una respuesta patológica completa; sin embargo, el estudio no profundizó en la respuesta a nivel axilar (Conejo Murillo y Cascante Campos, 2016).

### **1.2.1 Internacionales**

El Observatorio Global del Cáncer facilita la base de datos *GLOBOCAN*, la cual proporciona estadísticas por regiones y países, segmentadas por tipo de cáncer, sexo y edad. El cáncer de mama representa el 11,3 % de todos los cánceres diagnosticados a nivel mundial y es el más frecuente en mujeres, con una incidencia del 23,8 %. Se documenta, además, un riesgo acumulado del 5,5 % de desarrollar esta enfermedad hasta los 74 años (Bray et al., 2024). Si bien este análisis no clasifica los casos según subtipo molecular, constituye una fuente esencial para establecer comparaciones relevantes a nivel nacional.

En China, Long et al., (2025) analizaron datos del estudio *Global Burden of Disease*, evaluando pacientes entre 1990 y 2021, y describieron que la mayor incidencia de cáncer de mama se concentraba en el grupo etario de 50 a 59 años. Por su parte, según los *US Cancer Statistics* sobre cáncer de mama en Estados

Unidos, al momento del diagnóstico el 66,4 % de los casos se encontraban localizados, mientras que un 25,4 % presentaba afectación ganglionar regional. El subtipo molecular más frecuente fue *Luminal A* (CDC,2024).

Como antecedentes fundamentales, deben mencionarse los protocolos del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), en particular los estudios B-18 y B-27, en los que se estandarizó el uso de la terapia neoadyuvante. Se identificaron como principales beneficiarias a mujeres jóvenes, premenopáusicas y con receptores de estrógeno negativos. Además, se observó que el 67 % de las pacientes tratadas con neoadyuvancia pudieron someterse posteriormente a cirugía conservadora. Estos estudios fueron pioneros en la caracterización de pacientes luego del tratamiento preoperatorio (Fisher, B., et al. 1997; Bear ,H et al 2003).

En países en vías de desarrollo, son escasos los estudios que caractericen detalladamente el tipo de cáncer de mama. En India, por ejemplo, Pandit et al. (2020) analizaron 2.062 pacientes y reportaron que el 31,3 % tenían entre 41 y 50 años, el 51,2 % presentaba lesiones en la mama izquierda, el 53 % fue tratado con mastectomía radical modificada, y el 96 % correspondía a carcinomas ductales infiltrantes, con un 62,5 % de pacientes con ganglios positivos. Respecto a los subtipos moleculares, el 37 % fue *Luminal A*, el 26 % triple negativo, y sólo el 11 % fue *HER2* sobreexpresado. Sin embargo, el estudio no abordó el uso de terapia neoadyuvante ni especificó cuáles subtipos moleculares obtuvieron mayor beneficio terapéutico (Pandit et al., 2020).

En el contexto latinoamericano, existen pocos estudios que caractericen de forma integral a la población con cáncer de mama, limitándose, en la mayoría de los casos, a reportes nacionales. En Perú, Gómez-Rázuri et al. (2024) analizaron 1.176 casos y hallaron que el 72,5 % correspondía a histología ductal infiltrante, con un 61,3 % de grado II; el subtipo más frecuente fue *Luminal B* (45,6 %). En México, Martínez Silva et al. (2020) evaluaron 2.620 pacientes, con una edad media de 55,2 años; se reportó que el 35 % de los casos era *Luminal A*, el 29 % *Luminal B*, el 14,4 % triple negativo, y el 11,9 % *HER2*. No obstante, estos

estudios no ofrecen información sobre las terapias recibidas ni sobre la respuesta posterior al tratamiento.

La respuesta patológica a nivel mamario y axilar fue evaluada por Restrepo-Mejía et al. (2023) en Colombia, en un estudio con 255 pacientes tratadas con neoadyuvancia. La media de edad fue de 55,2 años; el 28,6 % se encontraba en estadio IIB, el 48,2 % tenía grado histológico III, y el 39,6 % presentaba el subtipo Luminal B. Se documentó una respuesta clínica completa mayor en pacientes Luminal B HER2 sobreexpresado (48,6 %), seguido de triple negativo (45,8 %) y HER2 puro (41,2 %) (Restrepo-Mejía et al., 2023).

### **1.3 Justificación**

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres a nivel mundial. Para el año 2020, más de 2,3 millones de mujeres fueron diagnosticadas con esta patología. Se estima que en los países en vías de desarrollo tanto la incidencia como la mortalidad por esta enfermedad se duplicarán para el año 2040 (Coles et al., 2024). En este contexto, el diagnóstico oportuno, acompañado de un tratamiento adecuado, genera un impacto significativo a nivel social, económico y en la salud pública.

Es importante tomar en cuenta que los tratamientos actuales y las guías clínicas se basan en estudios cuyas poblaciones incluyen escasa representación latinoamericana. Por ello, caracterizar, aunque sea parcialmente, a la población costarricense podría permitir definir de forma más precisa el tratamiento óptimo para estos pacientes. Identificar qué personas pueden tener una mejor respuesta a una terapia determinada podría generar un impacto relevante en la sobrevida y en el ámbito socioeconómico.

Con el presente estudio se pretende establecer una base epidemiológica preliminar sobre el cáncer de mama localmente avanzado en una fracción de la población costarricense, específicamente la adscrita al HCG. Esto permitirá definir el tratamiento óptimo para estos pacientes, así como valorar qué personas

presentan una respuesta adecuada a la terapia neoadyuvante y cuáles podrían evitar, si es clínicamente viable, una cirugía de alta morbilidad como la disección axilar.

#### **1.4 Problema de Investigación**

Actualmente, se dispone de escasos datos epidemiológicos sobre la caracterización de la población costarricense con diagnóstico de cáncer de mama con compromiso axilar, que haya recibido quimioterapia neoadyuvante y posteriormente haya sido sometida a cirugía. Asimismo, no se cuenta con información suficiente respecto al subtipo molecular con mayor probabilidad de alcanzar una respuesta patológica completa, dato que podría ser valioso para optimizar el manejo terapéutico y favorecer una gestión adecuada de los recursos institucionales.

##### **1.4.1 Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características epidemiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023?

#### **1.5 Objetivos**

##### **1.5.1 Objetivo general**

Analizar las características epidemiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023.

##### **1.5.2 Objetivos específicos**

- 1) Describir las características epidemiológicas (edad al momento del diagnóstico, lateralidad de la lesión, tipo de cirugía) de las pacientes con cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia del servicio de

Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023

- 2) Clasificar según las características histopatológicas e inmunohistoquímicas (tipo histológico, grado, subtipo molecular, clasificación TNM) a las pacientes con cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia del servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023
- 3) Caracterizar el grupo de pacientes con respuesta patológica completa según el subtipo molecular en pacientes con cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia del servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023
- 4) Describir el promedio de ganglios totales y ganglios con metástasis que se documentan en las disecciones axilares realizadas en las pacientes con cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia del servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia en los años 2019-2023
- 5) Identificar las posibles pacientes con cáncer de mama axila positiva que recibieron neoadyuvancia, que se hubieran beneficiado de la biopsia de ganglio centinela y disección axilar dirigida.

## **1.6 Limitaciones y Delimitaciones**

### **1.6.1 Limitaciones**

- La valoración ultrasonográfica de la axila es operador-dependiente, por lo que los informes pueden presentar variabilidad significativa. Además, no existe un protocolo estandarizado para el reporte de estos estudios, lo que provoca una falta de uniformidad en los parámetros evaluados entre pacientes.
- No hay homogeneidad en los informes histopatológicos e inmunohistoquímicos de las biopsias definitivas obtenidas de las piezas quirúrgicas.

- El Hospital Calderón Guardia no cuenta con una base de datos hospitalaria oficial, institucional ni pública que registre de forma sistemática a las pacientes con cáncer de mama que han sido operadas o que han recibido tratamiento con quimioterapia. Por esta razón, la población analizada corresponde exclusivamente a las pacientes manejadas por el servicio de Oncología Quirúrgica, lo cual introduce un sesgo y puede resultar en una subestimación del número real de casos tratados por esta patología en el centro hospitalario.
- El estudio se centró únicamente en una fracción de la población costarricense, correspondiente a las pacientes adscritas al Hospital Calderón Guardia (aproximadamente un 30 %), por lo que los resultados no son generalizables a la población nacional.
- El periodo de análisis comprendió cinco años, entre 2019 y 2023. El año 2024 no fue incluido por limitaciones relacionadas con la disponibilidad de datos para el análisis estadístico.

### **1.6.2 Delimitaciones**

La muestra evaluada incluye únicamente a las pacientes intervenidas quirúrgicamente por el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia; no se consideraron los casos tratados por el servicio de Ginecología Oncológica. Asimismo, la base de datos utilizada no contempla una diferenciación en cuanto a la presencia de variantes o mutaciones genéticas, por lo que no se establecieron distinciones entre pacientes con o sin estas características.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

## 2.1 Embriología y Anatomía de la mama y la axila

La glándula mamaria es una glándula sudorípara modificada, cuya estructura secretora es compleja y está compuesta por diversos tipos celulares. Su origen embriológico se remonta a entre la quinta y la sexta semana de gestación, a partir de dos bandas ventrales de ectodermo engrosado conocidas como la *línea mamaria*. Estos rebordes no son prominentes y desaparecen rápidamente, salvo en la región pectoral, donde persisten y dan origen a parte del tejido mamario (Brunicardi et al., 2020) .

El ectodermo se invagina en el mesénquima y forma una yema primaria, la cual origina entre 15 y 20 yemas secundarias que evolucionarán en conductos lactíferos. Posteriormente, algunos de estos conductos desarrollan un lumen, mientras que otros se transforman en precursores de las unidades productoras de leche. Paralelamente, el pezón se forma por proliferación del mesénquima subyacente a la areola. Las mamas permanecen en estado de reposo hasta la pubertad, cuando comienzan a desarrollarse en respuesta a los estrógenos y la progesterona de origen ovárico. Es importante señalar que su maduración se completa tras el embarazo, momento en el cual el sistema lóbulo-alveolar alcanza su desarrollo funcional pleno (Brunicardi et al., 2020).

Respecto a la anatomía de la mama en el adulto, estas se ubican en la región anterior del tórax, delimitadas superiormente por la segunda costilla, inferiormente por la sexta, medialmente por el borde esternal y lateralmente por la línea axilar media. En su porción posterior, el tejido mamario se encuentra sobre la fascia y los músculos pectoral mayor y menor, serrato anterior, oblicuo externo y la parte superior de la vaina de los músculos rectos del abdomen. Asimismo, se extiende hacia la región axilar, en lo que comúnmente se denomina *cola de Spence* (Mulholland et al., 2021).

La mama está compuesta por piel, tejido celular subcutáneo y parénquima mamario. La piel es delgada y contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas exocrinas. El tejido celular subcutáneo está constituido por

grasa, vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. El parénquima mamario consta de 15 a 20 lóbulos, separados por tejido conectivo y adiposo que rellena los espacios interlobulares. Cada lóbulo contiene entre 20 y 40 lobulillos, los cuales, a su vez, están formados por 10 a 100 alveolos. Los lóbulos desembocan en un conducto galactóforo que se ensancha en un seno lactífero antes de terminar en el pezón. Los ligamentos suspensorios de Cooper son formaciones fibrosas de tejido conectivo que se extienden desde la fascia profunda hasta la dermis, brindando soporte estructural y movilidad a la mama (Mulholland et al., 2021).

La vascularización mamaria depende principalmente de las ramas perforantes de la arteria mamaria interna, las ramas laterales de la arteria intercostal posterior y las ramas de la arteria axilar, entre las que se incluyen la arteria torácica superior, la arteria torácica lateral y las ramas pectorales de la arteria toracoacromial. El drenaje venoso sigue el trayecto de las arterias principales hasta la vena axilar (Mulholland et al., 2021).

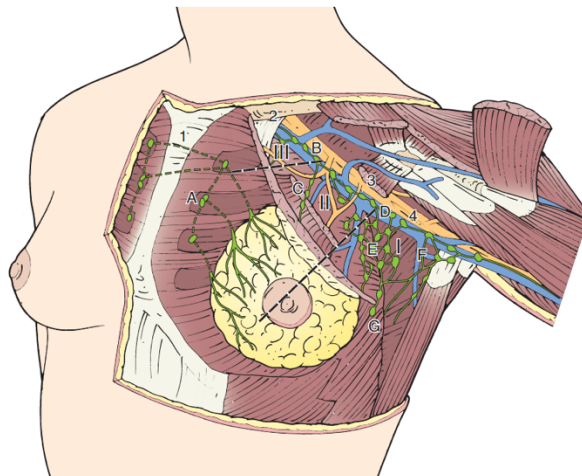
El drenaje linfático de la mama es unidireccional y se organiza en tres grandes grupos interconectados. El primero se origina en el tejido glandular de los espacios interlobares a lo largo de los conductos lactíferos. El segundo, conocido como plexo subareolar, drena la piel, el complejo areola-pezón y la porción central de la glándula. El tercero se localiza en la superficie profunda de la mama y se comunica con los vasos de la fascia profunda (Brunicardi et al., 2020).

Aproximadamente el 75 % del drenaje linfático se dirige hacia los ganglios axilares, mientras que el resto fluye hacia los ganglios paraesternales o mamarios internos. Cabe destacar que este drenaje es independiente del cuadrante de la mama del cual se origina la linfa. En menor medida, también puede ocurrir a través de las ramas cutáneas laterales de las arterias intercostales, dentro de la vaina de los músculos rectos abdominales o hacia el plexo subperitoneal, mediante ramas de los vasos musculofrénicos o directamente hacia los ganglios subclaviculares o apicales (Mulholland et al., 2021).

La axila tiene una forma piramidal y está delimitada por diversas estructuras musculares. La pared anterior está conformada por los músculos pectorales; la posterior, por el dorsal ancho, el redondo mayor y el subescapular; la medial, por el serrato anterior y los músculos intercostales; y la pared lateral corresponde al sitio de inserción de los músculos de las paredes anterior y posterior en el surco bicapital del húmero (Mulholland et al., 2021).

A nivel axilar, los ganglios linfáticos se dividen anatómicamente en tres niveles según su ubicación con respecto al músculo pectoral menor (véase Figura 1). El nivel I incluye los ganglios situados lateral e inferiormente al pectoral menor, entre ellos los ganglios mamarios externos, los de la vena axilar y los escapulares. El nivel II, localizado posteriormente al músculo pectoral menor, comprende los ganglios centrales y subclaviculares. El nivel III, ubicado medialmente al pectoral menor, incluye los ganglios subclaviculares. Otros grupos ganglionares con menor frecuencia de afectación son los ganglios interpectores o de Rotter, los supraclaviculares y los mamarios internos situados en el borde esternal, especialmente en los primeros tres espacios intercostales (Brunicardi et al., 2020).

**Figura 1.** Drenaje linfático mamario.



Nota. 1: drenaje cruzado subesternal cadena mamaria interna contralateral; 2: músculo subclavio y ligamento de Halsted; 3: músculo pectoral menor; 4: nervio mediano. A: ganglios linfáticos apicales; B: ganglios linfáticos interpectores (de

Rotter); C: ganglios linfáticos de la vena axilar; D: ganglios linfáticos centrales; E: ganglios linfáticos escapulares; F: ganglios linfáticos mamarios externos; G: ganglios linfáticos laterales. Tomado de Morgensztern, D. et al 2022, página 972.

## **2.2 Epidemiología del cáncer de mama**

El cáncer de mama representa el 11.5 % de todos los cánceres diagnosticados a nivel mundial, sin distinción de sexo, y constituye el tipo más común en mujeres, con una incidencia global del 23.8 %. Es la cuarta causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial, siendo responsable del 6.8 % de todas las muertes por esta enfermedad en ambos sexos. Las mayores tasas de incidencia se observan en países como Francia, Australia/Nueva Zelanda, América del Norte y el norte de Europa, donde esta puede ser hasta cuatro veces mayor en comparación con Asia Central y del Sur, así como con África (Bray et al., 2024).

Según Bray et al. (2024), en el análisis de GLOBOCAN 2022, la mayor incidencia en países desarrollados se asocia con una mayor prevalencia de factores de riesgo reproductivos y relacionados con el estilo de vida, tales como menarquia temprana, menopausia tardía, edad avanzada en el primer embarazo, menor número de embarazos, escasa lactancia materna, uso más frecuente de terapias de reemplazo hormonal, consumo de alcohol, exceso de peso corporal e inactividad física. En estas regiones, a pesar de la elevada incidencia, se ha observado una tendencia a la reducción significativa de la mortalidad, atribuida a mejoras en el tamizaje, el diagnóstico precoz y tratamientos más eficaces.

En los países en vías de desarrollo, especialmente en regiones de Sudamérica, África y Asia, se ha observado un aumento acelerado tanto en la incidencia como en la mortalidad por cáncer de mama. Este fenómeno se ha relacionado con deficiencias en las políticas de salud, particularmente por la frecuencia de diagnósticos tardíos, que conllevan una menor tasa de supervivencia (Bray et al., 2024).

En América Latina y el Caribe, para el año 2022 se diagnosticaron 1 551 060 nuevos casos de cáncer de mama, lo que representa una incidencia del 28.1 %

en mujeres (Sung et al., 2021). En Centroamérica, se estimó un riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama del 14.04 % antes de los 74 años de edad, con una incidencia general del 38.3 % y una mortalidad del 10.1 % (Bray et al., 2024).

Respecto a Costa Rica, en 2020 el país presentaba la mayor incidencia de cáncer en general en comparación con otros países de Centroamérica, con una tasa de 188.7 por cada 100 000 habitantes (Calderón et al., 2023). Según el análisis de GLOBOCAN, el cáncer de mama fue el tipo más común diagnosticado en mujeres, con una incidencia del 20.5 %, siguiendo la misma tendencia global, aunque con una mortalidad registrada del 7 % (Sung et al., 2021). Al contrastar con los datos del Ministerio de Salud, el cáncer de mama representó el 24.5 % de todos los casos de cáncer en el país (Aparicio et al., 2023).

El estudio de Aparicio et al. (2023) describe una cohorte de 3160 pacientes con cáncer de mama, valoradas en diversos centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social. Se reportó una edad media al momento del diagnóstico de 59.1 años. Del total, un 55.5 % eran trabajadoras del hogar, un 32.5 % tenía más de 65 años y solo un 14.2 % eran menores de 46 años. Además, se evidenció que el 22.3 % de las pacientes tenía antecedentes heredofamiliares de la enfermedad.

Entre los hallazgos histopatológicos, se destacó que la lateralidad dominante fue la mama izquierda, y el tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado. En cuanto a la clasificación molecular, se identificó un 56 % de subtipo luminal A, 8.6 % luminal B, 7.6 % HER2 sobreexpresado y 15.6 % triple negativo, lo cual concuerda con la tendencia mundial actual.

Las pacientes con compromiso ganglionar axilar representaron aproximadamente el 36 % del total, y un 26 % recibió tratamiento con neoadyuvancia. En lo que respecta al abordaje quirúrgico, se observó una tendencia hacia la cirugía conservadora, en concordancia con el manejo más común a nivel global (Aparicio et al., 2023).

### **2.3 Factores de riesgo para cáncer de mama**

Existen múltiples factores que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama; sin embargo, la mayoría de estos conllevan un aumento leve a moderado del riesgo en cualquier mujer. El factor de riesgo más importante para esta patología es el hecho de ser mujer; al menos la mitad de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no presentan factores de riesgo identificables más allá del sexo femenino y una edad avanzada (Morgensztern et al, 2022).

Se estima que al menos el 5 % de los casos de cáncer de mama se atribuyen a variantes patogénicas en genes predisponentes, siendo la mitad de ellos debidos a alteraciones en BRCA1 y BRCA2 (Coles et al., 2024). El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida en estas pacientes se estima entre un 26 % y un 85 %. Por esta razón, existen ciertas condiciones clínicas en las que se recomienda realizar una prueba genética para confirmar su presencia. Entre los perfiles en los que debe sospecharse y considerarse dicha prueba se encuentran: mujeres con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años, casos de subtipo molecular triple negativo, antecedentes personales de cáncer de mama u ovario, hombres con cáncer de mama y personas con múltiples antecedentes heredofamiliares.

Además, se han identificado otras mutaciones genéticas asociadas al cáncer de mama, principalmente en los genes PALB2, BARD1, CHEK2, ATM, TP53 y PTEN. Aunque estas presentan una menor prevalencia, deben tomarse en cuenta ante la sospecha de un componente hereditario (Morgensztern et al, 2022).

Entre los factores de riesgo no modificables ya establecidos se incluyen: antecedentes familiares de cáncer de mama, historia de radioterapia previa en la región torácica, y factores hormonales o reproductivos, como la nuliparidad, la menarca temprana, la menopausia tardía y la edad avanzada al momento del primer embarazo. Asimismo, algunas patologías benignas proliferativas, como la hiperplasia ductal con atipia o el carcinoma lobulillar *in situ*, se han asociado con un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama (Coles et al., 2024).

Por otro lado, entre los factores de riesgo modificables se encuentran el consumo elevado de alcohol, el tabaquismo, la obesidad, el sobrepeso, la inactividad física, la ausencia de lactancia materna y el uso exógeno de hormonas, como los anticonceptivos orales y la terapia de reemplazo hormonal. Se estima que hasta un 25 % de los casos de cáncer de mama en países desarrollados podrían prevenirse mediante la modificación de estos factores. En mujeres posmenopáusicas, entre el 8 % y el 13 % de los casos son atribuibles a la obesidad (Coles et al., 2024). En la siguiente tabla se presenta la estratificación del riesgo relativo de los factores mencionados previamente:

**Tabla 1.** Riesgo relativo de los factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama

Riesgo Relativo <2	Riesgo Relativo 2–4	Riesgo Relativo >4
Menarquia temprana	Un familiar de primer grado con cáncer de mama	Mutación en <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>
Menopausia tardía		Mutación en <i>PALB2</i>
Nuliparidad	Mutación <i>CHEK2</i>	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Estrógenos más progesterona	Edad mayor de 35 años en el primer parto	Hiperplasia atípica
Terapia de reemplazo hormonal	Enfermedad proliferativa de la mama	Exposición a radiación antes de los 30 años
Consumo de alcohol	Densidad mamográfica alta	
Obesidad posmenopáusica		

Fuente: Adaptado de Morgensztern et al., 2022, página 970.

## 2.4 Tamizaje y diagnóstico de cáncer de mama

La mamografía continúa siendo el *gold standard* para el tamizaje del cáncer de mama. El objetivo de estos programas es detectar lesiones pequeñas y sin compromiso ganglionar, minimizando la morbilidad para la paciente y el costo para la sociedad. No obstante, presenta ciertas limitaciones, como la variabilidad

en su sensibilidad según la densidad mamaria. Por esta razón, existen estudios complementarios, como la tomosíntesis digital, el ultrasonido y la resonancia magnética (RMN) (Nielsen y Narayan, 2023).

Se ha demostrado que el tamizaje mediante mamografía puede reducir al menos en un 20 % la mortalidad por cáncer de mama. La mamografía convencional permite detectar aproximadamente 2.8 casos por cada 1000 estudios realizados, mientras que el ultrasonido puede identificar 4.4 casos adicionales por cada 1000 valoraciones. En pacientes de alto riesgo, la RMN se ha empleado como método de tamizaje en algunos países, debido a su alta sensibilidad, estimada entre el 90 % y el 93 % (Loibl et al., 2021a).

En cuanto a la técnica mamográfica, las incidencias más utilizadas son la craneocaudal y la oblicuomediolateral. Además, el cono compresivo permite una mejor evaluación de ciertos hallazgos. Las mamas muy densas presentan entre cuatro y seis veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama, por lo que se recomienda complementar el tamizaje con otros estudios en estas pacientes (Wiechmann y Friedlander, 2022).

Existen diversas guías para el tamizaje del cáncer de mama. La Sociedad Americana del Cáncer recomienda la realización anual de mamografías en mujeres entre los 45 y 54 años. Por su parte, la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama sugiere iniciar el tamizaje anual a partir de los 40 años. En cambio, la U.S. Preventive Services Task Force indica comenzar a los 40 años, con mamografías cada dos años hasta los 74 (Nielsen y Narayan, 2023).

Para estandarizar los informes radiológicos de mamografías y ultrasonidos se utiliza el *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) (Wiechmann & Friedlander, 2022). Este sistema permite emitir recomendaciones clínicas basadas en el grado de sospecha o la probabilidad de malignidad, como se resume en la siguiente tabla:

**Tabla 2.** Categoría BI-RADS

<b>BI-RADS</b>	<b>Descripción</b>	<b>Manejo</b>	<b>Probabilidad de Cáncer</b>
0 - Evaluación Incompleta	Se necesitan más imágenes o estudios previos para comparación.	Se requieren imágenes adicionales.	No aplicable aún.
1 - Negativo	No hay hallazgos anormales.	Control de rutina anual.	0% (ningún cáncer detectado).
2 - Benigno	Hallazgos benignos (quistes simples, fibroadenomas).	Control de rutina anual.	0%
3 - Probablemente Benigno	Lesión con muy baja sospecha de malignidad.	Seguimiento en 6 meses.	0 - 2%
4 – Sospechoso de malignidad	Lesión con sospecha de malignidad. Se divide en: <b>4A:</b> Baja sospecha <b>4B:</b> Sospecha moderada <b>4C:</b> Alta sospecha	Biopsia obligatoria.	2 - 95% 4A: 2-10% 4B: 10-50% 4C: 50 -95%
5 - Altamente Sugestivo de Malignidad	Hallazgos muy sospechosos de cáncer.	Biopsia obligatoria.	>95%
6 - Cáncer Confirmado	Malignidad ya diagnosticada por biopsia.	-	100% (cáncer presente).

Fuente: Adaptado de Wiechmann y Friedlander, (2022), página 1038.

Para realizar un diagnóstico de cáncer de mama, se requiere una historia clínica completa y un examen físico exhaustivo. Además, es fundamental complementar con estudios radiológicos y una biopsia por aguja gruesa de la lesión mamaria. En caso de adenopatías sospechosas en la axila, se recomienda una biopsia por aspiración con aguja fina (Loibl et al., 2024).

La historia clínica debe enfocarse en identificar el riesgo individual de cada paciente, valorando cuidadosamente los antecedentes ginecoobstétricos, la exposición previa a radioterapia en la región torácica, cirugías mamarias previas

y el antecedente heredofamiliar. Asimismo, deben explorarse signos y síntomas sugestivos, como la presencia de una masa palpable, telorrea o mastalgia, los cuales pueden orientar el diagnóstico (Mulholland et al., 2021).

La evaluación clínica comienza con una inspección visual detallada, en busca de asimetrías, alteraciones en la coloración o el grosor de la piel, así como masas visibles. Posteriormente, la palpación debe realizarse de forma metódica, abarcando los cuatro cuadrantes de cada mama, el complejo areola-pezón y el área central. El objetivo es identificar masas, engrosamientos o cualquier otra anomalía. También es indispensable examinar los ganglios linfáticos en regiones como la occipital, cervical, supraclavicular, mamaria interna y, especialmente, la axila. En caso de identificar adenopatías, se debe registrar su número, tamaño, consistencia, localización y grado de movilidad. Si se detecta una masa mamaria, es fundamental describir su tamaño, localización (cuadrante y eje), forma, consistencia y movilidad (Loibl et al., 2024).

La elección del estudio radiológico dependerá de las características individuales de la paciente, incluyendo la edad, el riesgo estimado de cáncer y las particularidades de la lesión. La mamografía es el estudio inicial de elección, seguido por un ultrasonido complementario. De acuerdo con las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO, 2024), la RMN se indica en casos con dudas diagnósticas tras los estudios convencionales, y en contextos clínicos específicos como:

- Cáncer de mama familiar asociado a BRCA1/2 y otras variantes patogénicas de alto riesgo.
- Cánceres lobulillares (incluida la detección de multifocalidad extensa, cáncer de mama contralateral o para planificar cirugía conservadora).
- Sospecha de multifocalidad o multicentricidad.
- Discrepancia entre la imagen convencional y la exploración clínica.
- Cuando los hallazgos de la imagen convencional no son concluyentes, por ejemplo en casos de primario oculto con ganglio linfático axilar positivo.

- Presencia de implantes mamarios.

En los estudios por imagen pueden observarse alteraciones sospechosas como distorsión arquitectónica, asimetrías, masas, nódulos, calcificaciones o adenopatías. Las lesiones nodulares potencialmente malignas suelen presentar morfología redonda o irregular, contornos microlobulados, márgenes mal definidos o espiculados, y una alta densidad. Las calcificaciones sospechosas pueden ser amorfas, heterogéneas, pleomórficas finas o con ramificaciones lineales delgadas; y pueden agruparse o distribuirse de forma segmentaria (Wiechmann y Friedlander, 2022).

Cuando se detecta una alteración en las imágenes, clasificada como BI-RADS 4 o 5, se debe confirmar el diagnóstico mediante biopsia por aguja gruesa de la lesión mamaria. Si existen adenopatías sospechosas, se requiere confirmar su origen maligno con una biopsia por aspiración con aguja fina (Morgensztern, D. et al., 2022).

## **2.5 Patología del cáncer de mama**

A nivel histológico, la mama en la mujer adulta está compuesta por un sistema ductolobulillar, con estructuras acinares que conforman los lóbulos. Estos, a su vez, están interconectados por una red de ductillos y conductos. La zona de unión entre los lóbulos y los conductos terminales se denomina unidad ductolobulillar terminal, siendo este el sitio donde ocurre la mayoría de las patologías. Los ductillos drenan en conductos que posteriormente se fusionan en conductos colectores, los cuales desembocan en el pezón (Brunicardi et al., 2020).

Las estructuras acinares/lobulillares, ductillos, conductos y conductos colectores de la mama presentan un patrón característico de dos capas celulares: una capa interna de células epiteliales luminales y una capa externa de células mioepiteliales. Todas estas estructuras están rodeadas por tejido estromal, que constituye el componente conectivo del tejido mamario (Bakhtar, 2023).

Las lesiones mamarias pueden clasificarse en benignas y malignas. Las lesiones benignas, a su vez, se dividen en tres grandes grupos: lesiones no proliferativas, lesiones proliferativas sin atipia y lesiones proliferativas con atipia. Estas últimas conllevan un riesgo relativo de hasta 4.5 a 5 veces mayor para el desarrollo de cáncer de mama, tal como se presentó previamente como un factor de riesgo relevante (Mulholland et al., 2021).

Las neoplasias malignas de la glándula mamaria pueden originarse en cualquiera de los tejidos que conforman la mama, y se clasifican en lesiones *in situ* (no invasoras) y lesiones invasoras. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores de mama según sus características histológicas. La quinta y más reciente edición de esta clasificación fue publicada en 2019, y se resume en la siguiente tabla.

**Tabla 3.** Clasificación histológica de neoplasias de la mama según OMS

### **Neoplasias epiteliales**

#### *Neoplasias lobulillares no invasivas*

- Hiperplasia lobulillar con atipia
- Carcinoma lobulillar ***in situ***

#### *Carcinoma ductal in situ*

#### *Lesiones esclerosantes y adenosis*

#### *Adenomas*

#### *Carcinomas infiltrantes*

- Carcinoma ductal infiltrante, no especificado (NOS)
- Carcinoma lobulillar infiltrante
- Carcinoma tubular
- Carcinoma cribiforme
- Carcinoma mucinoso
- Cistadenocarcinoma mucinoso
- Carcinoma micropapilar invasivo
- Carcinoma metaplásico

#### *Neoplasias raras y tumores tipo glándula salival*

- Carcinoma secretor
- Carcinoma acinar
- Carcinoma mucoepidermoide
- Adenocarcinoma polimorfo
- Carcinoma adenoide quístico

- 
- Carcinoma de células altas con polaridad invertida

#### *Neoplasias neuroendocrinas*

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

#### **Neoplasias papilares**

- Carcinoma ductal papilar *in situ*
- Carcinoma papilar encapsulado
- Carcinoma papilar sólido (*in situ* e invasivo)
- Carcinoma papilar invasivo

#### **Neoplasias epiteliales-mioepiteliales**

- Adenoma pleomórfico
- Adenomioepitelioma maligno
- Carcinoma epitelial-mioepitelial

---

#### **Tumores mesenquimales**

##### *Tumores Vasculares*

- Hemangiomas
- Angiomatosis
- Lesión vascular atipia
- Angiosarcoma postradiación
- Angiosarcoma epitelioide

##### *Tumores miofibroblásticos y fibroblásticos*

- Fascitis nodular
- Miofibroblastoma
- Fibromatosis tipo desmoide
- Tumor miofibroblástico inflamatorio

##### *Tumores de la vaina nerviosa*

- Schwannoma
- Neurofibroma
- Tumor de células granulares

##### *Tumores de músculo liso*

- Leiomioma
- Leiomiosarcoma

##### *Tumores Adiposos*

- Lipoma
- Angiolipoma
- Liposarcoma

---

##### **Tumores Fibroepiteliales**

- 
- Fibroadenoma
  - Tumor phyllodes (benigno, borderline y maligno)
  - Hamartoma

#### Tumores del pezón

- Adenoma del pezón
- Siringoma
- Enfermedad de Paget

#### Linfomas

#### Lesiones metastásicas a mama

#### Tumores de mama masculina

Fuente: Adaptado de Cserni, 2020, página 31.

### **2.5.1 Tipos histológicos principales**

La gran mayoría de los carcinomas mamarios invasores corresponden a carcinomas ductales infiltrantes, seguidos por los carcinomas lobulillares infiltrantes. Estas lesiones se definen como invasoras debido a que carecen de la capa mioepitelial (Bakhtar, 2023).

**2.5.1.1 Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI).** El CDI es el tipo histológico más frecuente, representando aproximadamente el 75 % de todos los cánceres de mama. A la evaluación macroscópica, estas lesiones se observan como masas duras, blanco grisáceas, que invaden el tejido circundante, generando una morfología irregular y estrellada característica. Microscópicamente, se distinguen por la presencia de cuerdas y nidos de células tumorales con formación glandular variable. Además, suelen inducir fibrosis en el tejido que infiltran. Generalmente, estas lesiones se clasifican como tipo no especificado o tipo no especial (Bakhtar, 2023).

Este grupo es histológicamente heterogéneo y se clasifica de acuerdo con su grado de diferenciación, que se relaciona con su similitud con la arquitectura de la mama normal: bien diferenciados (grado 1), moderadamente diferenciados

(grado 2) y poco diferenciados (grado 3). Esta clasificación se basa en tres parámetros: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica. La mayoría de las lesiones grado 1 presentan expresión de receptores de estrógeno y progesterona; sin embargo, conforme aumenta el grado, esta expresión disminuye, siendo más frecuente la sobreexpresión de HER2 en los grados más altos (Bakhtar, 2023).

**2.5.1.2 Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI).** Es el segundo subtipo histológico más frecuente, abarcando aproximadamente el 10 % de las lesiones invasoras, con un incremento reciente en su incidencia. Estas lesiones son poco delimitadas debido a su patrón de crecimiento asimétrico, con un infiltrado lineal que disecciona los tejidos, acompañado de una mínima reacción fibrosa. Este patrón se debe a la pérdida de la expresión de la proteína de membrana E-cadherina. El CLI se asocia con mayor frecuencia a enfermedad bilateral, multicéntrica y multifocal, y se caracteriza también por su capacidad de metastatizar en sitios inusuales como el peritoneo, las meninges y el tracto gastrointestinal (Bakhtar, 2023).

**2.5.1.3 Otros tipos histológicos de cáncer de mama.** Existen otros subtipos histológicos denominados de tipo especial, los cuales se presentan con menor frecuencia. Entre ellos se encuentran el carcinoma tubular, mucinoso, cribiforme y medular, que generalmente tienen un pronóstico más favorable. Por el contrario, el carcinoma micropapilar invasivo es un subtipo particularmente agresivo, que tiende a presentar metástasis ganglionares incluso en lesiones de pequeño tamaño. También pueden observarse tumores con características mixtas de los tipos lobulillar y ductal. Por su parte, los carcinomas papilares se caracterizan por el crecimiento en nidos circunscritos con centros fibrovasculares (Bakhtar, 2023).

## **2.5.2 Inmunohistoquímica**

Definir las características biológicas del cáncer de mama permite una mejor caracterización de los distintos tipos histológicos del tumor, facilita la comprensión del pronóstico de la enfermedad y orienta en la planificación del tratamiento sistémico. Generalmente, la inmunohistoquímica se utiliza para identificar la expresión de proteínas asociadas al cáncer, ya sea en la superficie celular o en su interior. En el caso del cáncer de mama, los marcadores pronósticos y predictivos más frecuentemente evaluados mediante esta técnica son el receptor de estrógenos (RE), el receptor de progesterona (RP), el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu) y el índice de proliferación Ki67 (Eliyatkın et al., 2015).

**2.5.2.1 Receptor de estrógeno y receptor de progesterona.** El RE pertenece a la familia de los receptores hormonales nucleares que actúan como factores de transcripción. Se han descrito dos isoformas: RE $\alpha$  (que es la isoforma clínicamente evaluada) y RE $\beta$ . Las pacientes cuyos tumores son positivos para RE se benefician de la terapia endocrina dirigida, lo cual puede reducir el riesgo de recurrencia local y a distancia, así como la mortalidad. Sin embargo, estos tumores tienden a responder en menor medida a la quimioterapia citotóxica y presentan una menor probabilidad de lograr una respuesta patológica completa (pCR) en comparación con los tumores RE negativos (Fragomeni et al., 2018).

El RP también presenta dos isoformas principales (RP-A y RP-B) y cumple un papel importante en la señalización mediada por el RE, funcionando como un impulsor en el desarrollo del cáncer de mama. Su relevancia es aún mayor en mujeres posmenopáusicas. En la mayoría de los casos, la expresión de RP se correlaciona con la del RE. La presencia de RP tiene un valor pronóstico en el cáncer de mama en estadios tempranos, siendo los tumores con RE y RP positivos los que muestran mejor pronóstico. Además, la expresión de RP también se asocia con una mayor respuesta tumoral a la terapia endocrina,

incluso cuando su expresión es baja (por ejemplo, un 1 % de los núcleos celulares tumorales) (Fragomeni et al., 2018).

Actualmente, la evaluación de la expresión de los receptores hormonales RE y RP se realiza mediante inmunohistoquímica. Esta inmunoexpresión se manifiesta como tinción nuclear, y la expresión fisiológica se observa típicamente en el epitelio ductal mamario normal. Hasta un 80 % de los cánceres de mama son positivos para RE, y entre un 55 % y 65 % lo son para RP. Los informes patológicos deben incluir el porcentaje o proporción de células tumorales con tinción positiva, la intensidad de la tinción (débil, moderada o fuerte) y la interpretación final del estado del receptor hormonal. En este sentido, la expresión de RE y RP se considera positiva cuando al menos el 1 % de las células tumorales muestra tinción nuclear, y negativa cuando es menor a ese porcentaje (Bakhtar, 2023).

**2.5.2.2 Receptor HER2/neu.** El análisis de HER2 mediante inmunohistoquímica se basa en la evaluación de la reactividad de la membrana celular. Se considera una expresión positiva (3+) cuando se observa tinción membranosa completa y circunferencial en más del 10 % de las células tumorales. Los casos con ausencia de tinción o tinción incompleta en menos del 10 % de las células tumorales (0+), así como aquellos con tinción incompleta y débil en más del 10 % (1+), conocidos como HER2 low, se consideran negativos. Los casos dudosos o equívocos (2+), que presentan tinción débil o moderada en más del 10 % de las células, requieren confirmación mediante técnicas de hibridación *in situ*.

Las pruebas de hibridación *in situ* se realizan principalmente mediante técnicas fluorescentes (FISH), aunque los métodos cromogénicos (CISH) han ganado popularidad por su practicidad. En general, estas técnicas utilizan sondas dobles para cuantificar las copias del gen HER2 y del cromosoma correspondiente, permitiendo determinar si existe o no una amplificación génica que justifique la sobreexpresión del receptor (Bakhtar, 2023).

**2.5.2.3 Índice de proliferación ki67.** El Ki-67 es un marcador nuclear de proliferación celular que se expresa en todas las fases del ciclo celular, excepto en la fase G0. En términos generales, una alta expresión de Ki67 se asocia con un pronóstico más desfavorable. El punto de corte estandarizado para considerar un índice de proliferación alto es del 20 %, y su determinación contribuye a orientar el tipo de tratamiento más adecuado.

Además, el marcador Ki67 es útil en el contexto neoadyuvante, particularmente en pacientes sometidas a terapia endocrina preoperatoria, ya que los cambios en su expresión pueden predecir la respuesta terapéutica y los resultados a largo plazo (Fragomeni et al., 2018).

### **2.5.3 Subtipos moleculares**

Actualmente, la toma de decisiones para un tratamiento individualizado en pacientes con cáncer de mama se basa en múltiples factores, incluyendo la morfología y el grado histológico del tumor, el tamaño tumoral, el compromiso ganglionar y la expresión de los biomarcadores RE, RP y HER2/neu. La identificación de los subtipos moleculares es fundamental, ya que cada uno presenta un comportamiento biológico distinto, así como una respuesta diferencial al tratamiento (Fragomeni et al., 2018)

Los subtipos moleculares fueron inicialmente descritos por Perou et al. en el año 2000, y definidos en 2001 por Sørlie et al., quienes demostraron que la expresión génica modificaba significativamente la biología tumoral. Esta clasificación fue posible gracias a técnicas de análisis genético y de inmunohistoquímica, y dio origen a cuatro subtipos principales: Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido (HER2-enriched) y Triple negativo.

Cabe destacar que los tumores triple negativos son en su mayoría de tipo basal-like (70–80 %), razón por la cual ambos términos suelen utilizarse de manera indistinta. Sin embargo, existe un subgrupo denominado no basal-like, que se

caracteriza por la sobreexpresión de receptores androgénicos, aunque las guías actuales no los diferencian al momento de la clasificación clínica (Bakhtar, 2023).

Además de los biomarcadores estándar, otros factores complementan la clasificación, como la tasa de proliferación evaluada por Ki67, que permite subdividir los tumores luminales. Asimismo, la expresión de citoqueratinas, como las CK5/14/7, es útil para identificar el subtipo basal-like dentro de los tumores triple negativos. El consenso de St. Gallen (2013) incorporó el uso de Ki67, utilizando un umbral del 20 % para diferenciar entre los subtipos luminales (Fragomeni et al., 2018).

En conjunto, los distintos subtipos moleculares reflejan la diversidad biológica del cáncer de mama, y su adecuada identificación resulta esencial para establecer un manejo terapéutico eficaz y personalizado.

**Tabla 4.** Subtipos moleculares cáncer de mama

	<i>Luminal A</i>	<i>Luminal B</i>	<i>HER2 enriquecido</i>	<i>Triple negativo</i>
<i>Expresión de ER/PR</i>	Positivo fuerte	Positivo variable	Positiva o negativa	Negativa
<i>Amplificación de HER2</i>	Raro	Negativo o positivo	Amplificado	Negativa
<i>Grado</i>	Bajo a intermedio	Intermedio a alto	Intermedio a alto	Usual Alto
<i>Ki67</i>	Bajo (< 20%)	Intermedio a alto (>20%)	Alto	Alto
<i>Frecuencia</i>	30-40%	20-30%	12-20%	15-20%

Fuente: Adaptado de Morgensztern, D. et al., 2022, página 975.

## 2.6 Clasificación y Estadaje del cáncer de mama

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de mama, es indispensable realizar el estadaje de la enfermedad para determinar su extensión, estimar el riesgo y establecer la estrategia terapéutica más adecuada. Los principales sitios de metástasis a distancia incluyen huesos, pulmones, hígado y cerebro, aunque la enfermedad puede diseminarse a prácticamente cualquier órgano. Se ha

observado que los tumores que expresan receptores hormonales tienden a metastatizar con mayor frecuencia al hueso, mientras que aquellos con sobreexpresión de HER2 presentan predilección por metástasis viscerales. Aproximadamente un 10 % de las pacientes con cáncer de mama se diagnostican con enfermedad metastásica desde el inicio. Aunque la mayoría de las pacientes se presenta inicialmente con enfermedad localizada en la mama, en casos con afectación ganglionar o tumores de gran volumen puede existir hasta un 20 % de enfermedad metastásica oculta (Morgensztern, D. et al, 2022).

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan la realización de estudios de imágenes adicionales para completar el estadiaje en pacientes de alto riesgo o con signos o síntomas sugestivos de enfermedad metastásica. Entre los estudios sugeridos se encuentran: tomografía computarizada con contraste de tórax, abdomen y pelvis; gammagrafía ósea; y resonancia magnética de sistema nervioso central o columna vertebral en caso de sintomatología neurológica (Rashmi Kumar et al., 2025).

Una vez finalizado el proceso de estadiaje, se procede a clasificar el tumor utilizando el sistema de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), el cual establece una clasificación clínica y patológica basada en el sistema TNM, donde:

- T se refiere al tamaño tumoral.
- N a la afectación de ganglios linfáticos regionales.
- M a la presencia de metástasis a distancia.

Asimismo, se emplean prefijos específicos para definir el contexto en que se determina el estadio: “c” para el estadio clínico (evaluación previa a tratamiento), “p” para el estadio patológico (después de cirugía) y “yp” cuando se determina el estadio postquirúrgico luego de una terapia neoadyuvante (Mulholland et al., 2021).

**Tabla 5.** Clasificación TNM cáncer de mama

<b>Categoría T</b>	<b>Criterios</b>
<b>TX</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T0</b>	No hay evidencia de tumor primario.
<b>Tis (DCIS)</b>	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
<b>Tis (Paget)</b>	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y/o carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) en el parénquima mamario subyacente.
<b>T1</b>	Tumor ≤20 mm en su dimensión más grande.
<b>T1mi</b>	Tumor ≤1 mm en su dimensión más grande.
<b>T1a</b>	Tumor >1 mm pero ≤5 mm en su dimensión más grande (redondeando cualquier medición >1.0–1.9 mm a 2 mm).
<b>T1b</b>	Tumor >5 mm pero ≤10 mm en su dimensión más grande.
<b>T1c</b>	Tumor >10 mm pero ≤20 mm en su dimensión más grande.
<b>T2</b>	Tumor >20 mm pero ≤50 mm en su dimensión más grande.
<b>T3</b>	Tumor >50 mm en su dimensión más grande.
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4.
<b>T4a</b>	Extensión a la pared torácica; invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de estructuras óseas de la pared torácica no califica como T4.
<b>T4b</b>	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales y/o edema (incluyendo <i>peau d'orange</i> ) de la piel que no cumplen con los criterios de carcinoma inflamatorio.
<b>T4c</b>	Presencia simultánea de T4a y T4b.
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio.

<b>Categoría N</b>	<b>Criterios Clínicos</b>
<b>cNX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales (por ejemplo, si fueron extirpados previamente).
<b>cN0</b>	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales (por imagen o examen clínico).
<b>cN1</b>	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles de Nivel I o II.
<b>cN1mi</b>	Micrometástasis (aproximadamente 200 células, mayores de 0.2 mm, pero ninguna mayor de 2.0 mm).
<b>cN2</b>	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de Nivel I o II que están clínicamente fijos o agrupados; o en ganglios mamaros internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios axilares.

<b>cN2a</b>	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales de Nivel I o II que están fijados entre sí o a otras estructuras.
<b>cN2b</b>	Metástasis solo en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales en ausencia de metástasis en ganglios axilares.
<b>cN3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (axilares de Nivel III) con o sin afectación de ganglios axilares de Nivel I o II; <b>o</b> en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales con metástasis en ganglios axilares de Nivel I o II; <b>o</b> metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios axilares o mamarios internos.
<b>cN3a</b>	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
<b>cN3b</b>	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales <b>y</b> ganglios linfáticos axilares.
<b>cN3c</b>	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
<b>Categoría pN</b>	<b>Criterios patológicos</b>
<b>pNX</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
<b>pN0</b>	No se identificaron metástasis en ganglios linfáticos regionales o solo células tumorales aisladas (ITCs).
<b>pN0(i+)</b>	Solo ITCs ( $\leq 0.2$ mm) en ganglios linfáticos regionales.
<b>pN0(mol+)</b>	Resultados moleculares positivos por RT-PCR; sin ITCs detectadas.
<b>pN1</b>	Micrometástasis o metástasis en 1–3 ganglios axilares, etc.
<b>pN1mi</b>	Micrometástasis (~200 células, $>0.2$ mm, $\leq 2.0$ mm).
<b>pN1a</b>	Metástasis en 1–3 ganglios axilares, al menos una $>2.0$ mm.
<b>pN1b</b>	Metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales (excluyendo ITCs).
<b>pN1c</b>	pN1a y pN1b combinados.
<b>pN2</b>	Metástasis en 4–9 ganglios axilares o ganglios mamarios internos positivos por imagen sin metástasis axilar.
<b>pN2a</b>	Metástasis en 4–9 ganglios axilares (al menos una $>2.0$ mm).
<b>pN2b</b>	Metástasis en ganglios mamarios internos clínicamente detectadas con ganglios axilares negativos.
<b>pN3</b>	Metástasis en $\geq 10$ ganglios axilares, infraclaviculares o supraclaviculares, etc.
<b>pN3a</b>	Metástasis en $\geq 10$ ganglios axilares o ganglios infraclaviculares.
<b>pN3b</b>	pN1a o pN2a + cN2b; o pN2a + pN1b.
<b>pN3c</b>	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

<b>Categoría M</b>	<b>Criterios</b>
<b>cM0</b>	No hay evidencia clínica ni radiográfica de metástasis a distancia.
<b>cM0(i+)</b>	No hay evidencia clínica ni radiográfica de metástasis a distancia en presencia de células tumorales o depósitos no mayores a 0.2

	mm detectados microscópicamente o mediante técnicas moleculares en sangre circulante, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional, en un paciente sin síntomas ni signos de metástasis.
<b>cM1</b>	Metástasis a distancia detectadas por medios clínicos y radiográficos.
<b>pM1</b>	Metástasis confirmadas histológicamente en órganos distantes; o, si se encuentran en ganglios no regionales, metástasis mayores a 0.2 mm.

Fuente: Adaptado de Amin et al., 2017, páginas 624-625.

Desde la nueva clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), implementada en 2017, todas las pacientes con cáncer de mama deben ser clasificadas en un estadio pronóstico clínico, considerando no solo el sistema TNM, sino también el subtipo molecular y el grado histológico. Esta clasificación se basa en la premisa de que la biología de cada tumor es única, lo que implica que su pronóstico puede variar considerablemente. De manera práctica, los estadios se siguen utilizando para determinar el tratamiento adecuado, siendo los estadios 0 al IIA considerados enfermedad temprana, el estadio IIB al IIIC como enfermedad localmente avanzada, y el estadio IV como metastásico (ver Tabla 6) (Rashmi Kumar et al., 2025).

**Tabla 6.** Estadios pronósticos según clasificación TNM de cáncer de mama

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Estadio</b>
Tis	N0	M0	<b>0</b>
T1	N0	M0	<b>IA</b>
T0	N1mi	M0	<b>IB</b>
T1	N1mi	M0	<b>IB</b>
T0	N1	M0	<b>IIA</b>
T1	N1	M0	<b>IIA</b>
T2	N0	M0	<b>IIA</b>
T2	N1	M0	<b>IIB</b>
T3	N0	M0	<b>IIB</b>
T0	N2	M0	<b>IIIA</b>
T1	N2	M0	<b>IIIA</b>
T2	N2	M0	<b>IIIA</b>
T3	N1	M0	<b>IIIA</b>
T3	N2	M0	<b>IIIA</b>

T4	N0	M0	<b>IIIB</b>
T4	N1	M0	<b>IIIB</b>
T4	N2	M0	<b>IIIB</b>
Cualquier T	N3	M0	<b>IIIC</b>
Cualquier T	Cualquier N	M1	<b>IV</b>

Fuente: Adaptado de Amin et al., 2017, páginas 625.

## **2.7 Manejo del cáncer de mama**

### **2.7.1 Generalidades**

El cáncer de mama no debe ser tratado como una enfermedad homogénea; en cambio, los pacientes deben ser estratificados para su tratamiento de acuerdo con su subtipo molecular, debido a la biología única de cada tipo. Por ejemplo, los cánceres de mama triple negativo/basal-like, los asociados a HER2 y los luminal B presentan un mayor riesgo de recurrencia temprana en comparación con los cánceres luminal A, que tienen un período de latencia más largo antes de una posible recurrencia (Morgensztern, D. et al., 2022).

En la actualidad, el manejo del cáncer de mama avanza hacia un enfoque personalizado, por lo que es esencial correlacionar los subtipos moleculares con los resultados clínicos, como la recurrencia y la supervivencia, así como con las terapias dirigidas. También es importante señalar que existen factores asociados a una biología tumoral más agresiva y a un mayor riesgo de recurrencia local-regional. Entre estos factores se incluyen la invasión linfovascular, la menor edad, el aumento del tamaño del tumor, los márgenes cercanos o comprometidos, el estado nodal positivo, un alto grado tumoral, un componente intraductal extenso, enfermedad multifocal/multicéntrica y la negatividad de los receptores hormonales. Estos factores destacan la importancia de un control adecuado tanto de la enfermedad local como sistémica, a través de una terapia óptima, para reducir el riesgo de recurrencia local-regional y mejorar la supervivencia (Fragomeni et al., 2018).

Históricamente, el tratamiento del cáncer de mama se centraba en la resección quirúrgica. Sin embargo, gracias a los avances en terapias sistémicas como la quimioterapia, la terapia dirigida, las nuevas terapias endocrinas, y la radioterapia, ha habido una evolución significativa en el enfoque terapéutico de esta enfermedad. El manejo del cáncer de mama representa una de las mejores demostraciones de un enfoque multidisciplinario, involucrando especialidades como oncología médica, cirugía, ginecología, radioterapia, medicina nuclear, radiología, cuidados paliativos, psicología y rehabilitación, entre otras (Baskin et al., 2024).

### **2.7.2 Neoadyuvancia**

La neoadyuvancia se define como la administración de terapia sistémica antes de la resección quirúrgica del tumor. Originalmente, se utilizaba en pacientes con enfermedad localmente avanzada para convertir lesiones inoperables en operables, además de ofrecer la posibilidad de realizar cirugía conservadora de la mama (Masood, 2016). Sin embargo, su importancia no radica únicamente en el “*downstaging*”, sino que también permite valorar la respuesta del tumor a la terapia, lo cual ayuda a decidir si se debe continuar o modificar el tratamiento para una adyuvancia adecuada. Actualmente, se sabe que las pacientes que presentan erradicación de las lesiones en la mama y la axila después de la terapia tienen un mejor pronóstico (Baskin et al., 2024).

Las guías de la NCCN de 2025 son claras en cuanto a la elección de las pacientes que son candidatas a la terapia sistémica preoperatoria:

- Pacientes con cáncer de mama inoperable:
  - o Ganglios axilares cN2 voluminosos o “*bulky*”.
  - o Enfermedad nodal cN3.
  - o Tumores cT4, incluyendo el carcinoma inflamatorio de mama.
  
- Pacientes con cáncer de mama operable:

- o Enfermedad HER2 positiva y cáncer de mama triple negativo, si es  $\geq$ cT2 o  $\geq$ cN1.
  - o Tumor primario grande en relación con el tamaño del seno en una paciente que desea conservar la mama.
  - o Enfermedad cN+ que probablemente se vuelva cN0 con terapia sistémica preoperatoria.
  - o Puede considerarse para cT1cN0 en enfermedad HER2 positiva y triple negativo.
- Pacientes en quienes la cirugía definitiva puede retrasarse: En el contexto social de nuestro entorno, respecto a la lista de espera para cirugías, se puede valorar de forma multidisciplinaria el beneficio, individualizando los casos.

Luego de la terapia neoadyuvante, puede existir una respuesta clínica completa, en la que no se evidencia ninguna lesión mediante examen físico ni imágenes. Sin embargo, el objetivo principal es la respuesta patológica completa (pCR), que solo puede ser determinada por la evaluación histopatológica de la pieza quirúrgica en el sitio primario y los ganglios. La definición actual de pCR, dada por la AJCC, es la ausencia de carcinoma invasor en la mama y los ganglios linfáticos o carcinoma *in situ* residual, es decir, se representa como ypT0N0 o ypTisN0 (Badve et al., 2017). La pCR se asocia con una mejora en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, siendo esta relación de factores pronósticos más fuerte en las pacientes con tumores triple negativo y luego HER2 sobreexpresado (Cortazar et al., 2014).

**2.7.2.1 Terapia sistémica.** Cuando se encuentra indicada la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con receptores hormonales positivos, el régimen óptimo se basa en taxanos asociados o no a antraciclinas de forma secuencial. En pacientes con cáncer triple negativo, la incorporación de platinos al esquema de quimioterapia ha demostrado un aumento del 15% en la pCR. De esta manera,

los regímenes clásicos pueden incluir antraciclinas, taxanos, ciclofosfamida, metotrexato, fluoracilo y agentes de platino (Loibl et al., 2021).

Existen múltiples regímenes de terapia sistémica utilizados en el contexto de la terapia preoperatoria y posterior a la cirugía, los cuales varían según el subtipo molecular y la disponibilidad en cada centro hospitalario (ver tabla 7) (Rashmi Kumar et al., 2025). Por ejemplo, en el centro HCG no se dispone de doxorubicina, por lo que se utiliza epirubicina.

**Tabla 7.** Régimen Preferido de Terapia sistémica según subtipo molecular

<b>Subtipo</b>	<b>Régimen Preferido de Terapia sistémica</b>
<i>HR-Positivo o Negativo y HER2-Positivo</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paclitaxel + Trastuzumab.</li> <li>2. TCH (Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab).</li> <li>3. TCHP. (Docetaxel/Carboplatino/Trastuzumab/Pertuzumab).</li> <li>4. AC seguido de Tc + trastuzumab + Pertuzumab (doxorubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel más trastuzumab más pertuzumab).</li> <li>5. Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab.</li> </ol>
<i>HR-Negativo, HER2-Negativo</i>	<p><b>Estadio I</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AC de alta densidad (Doxorrubicina/Ciclofosfamida) seguido o precedido de Paclitaxel cada 2 semanas.</li> <li>2. AC de alta densidad (Doxorrubicina/Ciclofosfamida) seguido o precedido de Paclitaxel semanal.</li> <li>3. TC (Docetaxel y Ciclofosfamida).</li> </ol> <p><b>Estadio II-III</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pembrolizumab preoperatorio + Carboplatino + Paclitaxel, seguido de Pembrolizumab preoperatorio + Ciclofosfamida + Doxorubicina o Epirubicina.</li> </ol> <p><b>Otros:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AC (doxorubicina/ciclofosfamida) cada 3 semanas (categoría 2B).</li> <li>2. CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo).</li> <li>3. AC seguido de paclitaxel semanal.</li> </ol>

	4. AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) seguido o precedido de carboplatino + taxano (paclitaxel o docetaxel).
<i>HR-Positivo, HER2-Negativo</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AC de alta densidad (Doxorrubicina/Ciclofosfamida) seguido o precedido de Paclitaxel cada 2 semanas.</li> <li>2. AC de alta densidad (Doxorrubicina/Ciclofosfamida) seguido o precedido de Paclitaxel semanal.</li> <li>3. TC (Docetaxel y Ciclofosfamida).</li> <li>4. AC (doxorrubicina/ciclofosfamida) cada 3 semanas.</li> <li>5. CMF (ciclofosfamida/metotrexato/fluorouracilo).</li> <li>6. AC seguido de paclitaxel semanal.</li> </ol>

Fuente: Adaptado de guías NCCN cáncer de mama versión 3.2025.

**2.7.2.2 Anticuerpos monoclonales.** La incorporación de la terapia anti-HER2 ha cambiado por completo la historia natural del cáncer de mama. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une al dominio extracelular del receptor HER2. Se recomienda su uso durante al menos un año en pacientes con HER2 sobreexpresado, independientemente de los receptores hormonales. Actualmente, se ha demostrado el efecto del trastuzumab en pacientes con tumores HER2 1+ y HER2 2+ (HER2 low), lo que amplía su uso con beneficios claramente demostrados. El principal efecto secundario de este medicamento es la cardiomiopatía, siendo más frecuente cuando se usa en conjunto con antraciclinas (Rashmi Kumar et al., 2025).

En mujeres de alto riesgo, con tumores de alto grado, invasión linfovascular o Ki67 elevado, se recomienda el uso de Pertuzumab. Este es un anticuerpo monoclonal que bloquea la interacción entre HER2 y HER3. Este esquema de doble bloqueo es preferido, ya que se ha demostrado que genera mayores pCR y más “*downstaging*” para la cirugía (Morgensztern, 2022).

**2.7.2.3 Inmunoterapia.** Los anticuerpos anti-PD1, como el Pembrolizumab, se han incorporado a la terapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negativo, en combinación con el esquema de paclitaxel/carboplatino,

seguido de doxorubicina/ciclofosfamida. Esta combinación ha demostrado aumentar la pCR hasta un 64%. Además, se ha observado un aumento significativo en la supervivencia global al agregar este medicamento (200 mg cada 3 semanas) en pacientes triple negativos inicialmente categorizadas como irresecables (Morgensztern, 2022).

**2.7.2.4 Hormonoterapia.** Las pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno (RE) positivos pueden recibir hormonoterapia, con inhibidores de aromatasas, de forma preoperatoria, durante al menos 4-6 meses. Aunque en algunos estudios se ha observado poca pCR, sí existe una disminución en el estadio para lograr cirugía conservadora y una recurrencia local baja. Esta modalidad se puede valorar en mujeres posmenopáusicas, en estadio II o III, con receptores hormonales positivos, HER2 negativos, que deseen conservar la mama y que tienen poca respuesta a la quimioterapia (Hunt et al., 2023).

### **2.7.3 Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico puede ser la terapia inicial en casos de cáncer de mama temprano. En las pacientes que recibirán terapia sistémica inicial, se debe considerar desde el principio el tipo de cirugía que se realizará, ya que está indicada la marcación de la zona del tumor primario para facilitar una cirugía precisa en caso de que se opte por una cirugía conservadora. Además, otra indicación para la marcación de la lesión en la mama es cuando esta no es palpable, con el fin de asegurar su completa resección (Loibl et al., 2024).

La cirugía mamaria posterior a la neoadyuvancia debe seguir los mismos principios de seguridad oncológica, baja morbilidad y buen resultado estético que la cirugía mamaria primaria. La reducción del tamaño de un tumor primario permitirá la cirugía conservadora en una proporción considerable de pacientes. Esta debe planificarse según la nueva extensión del tumor y no según el lecho tumoral original (Loibl et al., 2024).

**2.7.3.1 Mastectomía.** La mastectomía fue considerada previamente como el “*gold standard*” del tratamiento quirúrgico en el cáncer de mama. La técnica ha evolucionado con el tiempo. Actualmente, se distinguen la mastectomía simple o total, que implica la resección únicamente de la glándula mamaria, piel y complejo areola-pezones (CAP), y la mastectomía radical modificada, que incluye la extirpación de la mama, piel, CAP y los ganglios axilares. Existen además técnicas conservadoras, en las que se puede ahorrar piel o preservar el complejo areola-pezones. Se ha demostrado que no hay diferencias significativas en sobrevida o recidiva local entre estos enfoques (Jones y Lancaster, 2018).

Las indicaciones para realizar una mastectomía en el contexto del cáncer de mama incluyen: carcinoma inflamatorio (T4d), incluso posterior a una respuesta clínica completa; imposibilidad de cirugía conservadora debido a un índice mama/tumor que resulte en un resultado estéticamente desfavorable o que no permita márgenes negativos; un carcinoma ductal *in situ* (CDIS) extenso en el que no sea posible definir los márgenes de la lesión; alteraciones genéticas de alto riesgo para reducción de riesgo; persistencia de márgenes positivos a pesar de ampliaciones en cirugía conservadora; y el deseo expreso de la paciente. Es esencial la delimitación precisa de la glándula y todas las estructuras anatómicas que se deben conservar, junto con colgajos cutáneos adecuados que respeten la seguridad oncológica durante el procedimiento (Jones y Lancaster, 2018).

**2.7.3.2 Cirugía conservadora.** Múltiples han demostrado que la cirugía conservadora asociada a radioterapia proporciona una sobrevida global y libre de enfermedad equivalente a la lograda con la mastectomía, con la ventaja adicional de preservar la apariencia cosmética y mantener una baja tasa de recurrencia (Morgensztern et al., 2022). Asimismo, no se han identificado diferencias significativas en el riesgo de recidiva local en la mama o en la pared torácica al comparar con la mastectomía.

Por lo anterior, la cirugía conservadora se recomienda actualmente como el abordaje quirúrgico inicial siempre que sea factible. Las técnicas empleadas consisten en la resección del tumor primario con un margen de tejido sano

circundante, con el objetivo de obtener márgenes negativos que minimicen el riesgo de recidiva local, sin comprometer el resultado estético. En términos generales, estas técnicas incluyen la tumorectomía y la cuadrantectomía. Sin embargo, también deben considerarse las técnicas oncoplásticas, como la mastopexia circunareolar, e incluso procedimientos asistidos por endoscopia o robótica (Weber et al., 2017)

Un aspecto fundamental en el abordaje quirúrgico conservador es la identificación de si la lesión es palpable o no. En el caso de lesiones no palpables, se requiere una marcación preoperatoria que permita su localización intraoperatoria. Entre las técnicas disponibles se encuentran los arpones o guías metálicas, el radiotrazador con tecnecio mediante la técnica ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization), semillas radioactivas, marcadores magnéticos (MagSeed), sistemas de radiofrecuencia (LOCALizer) y radiorelectores (Savi Scout), entre otros. La incorporación del ultrasonido transoperatorio ha demostrado mejorar los márgenes quirúrgicos y reducir la necesidad de reintervenciones, aunque su efectividad depende de la experiencia del operador. La elección de la técnica más adecuada dependerá de la disponibilidad en cada centro hospitalario, dado que todas presentan ventajas y limitaciones particulares (Banys-Paluchowski et al., 2023).

Los márgenes quirúrgicos adecuados son esenciales para una cirugía exitosa. En pacientes con márgenes negativos, el riesgo de recidiva local puede disminuir a menos del 10 % (Houssami et al., 2014). A partir de múltiples estudios, se ha establecido una guía sobre los márgenes apropiados según el tipo histológico del tumor, la cual se detalla en la tabla 8, conforme a las recomendaciones de las guías de la NCCN.

**Tabla 8.**

Recomendaciones de márgenes luego de cirugía conservadora en mama

	Sin tinta en el tumor	Margen de 2 mm	No requiere margen
Cáncer de mama invasivo	X		
Cáncer de mama invasivo + DCIS	X		
Cáncer de mama invasivo + DCIS extenso	X		
Cáncer de mama invasivo post quimioterapia neoadyuvante	X		
DCIS puro		X	
DCIS con micro invasión		X	
LCIS clásico en el margen quirúrgico			X
Atipia en el margen quirúrgico			X

Fuente: Adaptado de guías NCCN cáncer de mama versión 3.2025.

**2.7.3.3 Ganglio centinela.** En el cáncer de mama, el estado de los ganglios axilares constituye uno de los factores pronósticos más relevantes para predecir la sobrevida. Tradicionalmente, la disección axilar se realizaba de manera sistemática en todas las pacientes para estadificación. Sin embargo, en 1994, Giuliano et al., basándose en estudios previos en melanoma, describieron la técnica del ganglio centinela mediante la inyección de azul de metileno. Por definición, el ganglio centinela es el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor, siendo, en la mayoría de los casos, un ganglio axilar. En este primer estudio se demostró una alta correlación entre el estado axilar definitivo y el análisis del ganglio centinela, lo que permitió concluir que un ganglio centinela libre de enfermedad hacía innecesaria la disección axilar (Giuliano et al., 1994).

Con el tiempo, la técnica evolucionó con la incorporación del radioisótopo tecnecio-99, que permite una localización más precisa mediante la inyección intratumoral, periareolar o subdérmica y posterior detección con una gamma sonda. También se han descrito otros métodos efectivos, como el uso de verde de indocianina o trazadores magnéticos (Ferrucci et al., 2018).

Múltiples estudios han confirmado los beneficios de esta técnica y su capacidad para evitar la disección axilar en ciertos casos. El estudio NSABP B-32 fue uno de los más relevantes, demostrando que la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad y el control regional fueron estadísticamente equivalentes entre los grupos sometidos a disección axilar y los manejados solo con ganglio centinela. De este modo, si el ganglio centinela es negativo, no se justifica la disección axilar (N Krag et al., 2010).

Hoy en día, la biopsia del ganglio centinela se considera el estándar de manejo para la estadificación axilar en enfermedad temprana con ganglios clínicamente negativos (N0). Los hallazgos histopatológicos del ganglio centinela pueden clasificarse como negativos, con células tumorales aisladas (<0.2 mm), micrometástasis (0.2–2 mm) o macrometástasis (>2 mm) (Badve et al., 2017).

El estudio ACOSOG Z0011 estableció las bases para determinar qué pacientes con ganglio centinela positivo no requieren disección axilar. Se concluyó que, en pacientes con tumores T1-T2, sin evidencia clínica de enfermedad ganglionar axilar (cN0), sin quimioterapia preoperatoria, que recibirán radioterapia adyuvante, y que presentan uno o dos ganglios centinelas positivos, puede evitarse la disección axilar sin afectar la supervivencia libre de enfermedad ni la supervivencia global (Giuliano et al., 2011). Estas conclusiones fueron respaldadas por el seguimiento a 10 años del estudio IBCSG 23-01, el cual validó la omisión de la disección axilar en pacientes con mínima o moderada carga tumoral en ganglios centinelas (Galimberti et al., 2013)

Por su parte, el estudio AMAROS demostró que, en pacientes con lesiones T1-T2 y axila clínicamente negativa, pero con ganglio centinela positivo (micro o macrometástasis), la radioterapia axilar puede sustituir eficazmente a la disección axilar, reduciendo la incidencia de linfedema sin comprometer el control oncológico (Donker et al., 2014). Más recientemente, el estudio SENOMAC (2024) incluyó pacientes con enfermedad T3 y uno o dos ganglios centinelas con macrometástasis, concluyendo que la omisión de la disección axilar completa no

fue inferior al tratamiento quirúrgico más extenso, siempre que se asociara radioterapia ganglionar (de Boniface et al., 2024).

Cabe destacar que, cuando no se cumplen los criterios previamente mencionados, las guías de la NCCN continúan recomendando la disección axilar.

La tendencia actual en el tratamiento del cáncer de mama apunta al desescalamiento del manejo axilar. Estudios recientes, como el ensayo SOUND, han evaluado la posibilidad de omitir incluso la biopsia del ganglio centinela en pacientes con tumores  $\leq 2$  cm, receptores hormonales positivos, HER2 negativos y axila clínica y ecográficamente negativa. Este estudio no encontró diferencias significativas en la sobrevida libre de enfermedad ni en la tasa de recaída axilar entre las pacientes sometidas o no a la biopsia del ganglio centinela (Gentilini et al., 2023).

En pacientes que reciben terapia neoadyuvante y que inicialmente presentan axila negativa, la biopsia del ganglio centinela se realiza al momento de la cirugía. Si el resultado es negativo, no se requiere tratamiento adicional. En cambio, si se identifican ganglios centinelas positivos, debe realizarse una disección axilar. En los casos en los que no se logra identificar el ganglio centinela, la disección axilar sigue estando indicada (Rashmi Kumar et al., 2025).

**2.7.3.3.1 Ganglio centinela y Disección Axilar Dirigida en pacientes postneoadyuvancia.** El estudio ACOSOG Z1071, publicado en 2013, fue uno de los primeros en evaluar la realización de la biopsia de ganglio centinela (BGC) en mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia neoadyuvante, que inicialmente presentaban ganglios axilares positivos. Se incluyeron 663 pacientes en estadio cN1, y solo 68 en estadio cN2, siendo la mayoría cT2 y T3, con representación significativa de todos los subtipos moleculares. En 649 pacientes se realizó BGC con doble trazador (azul y radioisótopo) y disección axilar. Se identificó el ganglio centinela (GC) en el 92.9 % de los casos, y se observó que el 41.0 % no presentaba enfermedad residual en los ganglios axilares. Sin embargo, en pacientes con al menos dos ganglios centinelas evaluados, la tasa

de falsos negativos fue del 12.6 %, superando el umbral del 10 % considerado aceptable para omitir la disección axilar (Boughey et al., 2013).

Posteriormente, en 2015, Boughey reanalizó la cohorte del estudio y determinó que, entre las pacientes con ganglios de apariencia normal por ultrasonido axilar, el 56.5 % no presentaban enfermedad residual. Además, el 71.8 % de aquellas con ganglios sospechosos persistentes continuaban con enfermedad ganglionar positiva. Al considerar únicamente a las pacientes con ultrasonido normal, la tasa de falsos negativos disminuyó a 9.8 % (Boughey et al., 2015).

Un estudio europeo liderado por Galimberti et al. (2016) evaluó pacientes con cáncer de mama postneoadyuvancia que se convirtieron a cN0 o permanecieron cN0, a quienes se les realizó únicamente BGC. Con un seguimiento a cinco años, se reportó una supervivencia global del 93.3 % en pacientes inicialmente cN0, y del 86.3 % en aquellas inicialmente cN1/N2. Estos hallazgos sugieren que la BGC es una opción segura y efectiva en pacientes inicialmente cN1/2 que se convierten a cN0 después del tratamiento neoadyuvante, permitiendo evitar la morbilidad asociada a la disección axilar completa sin comprometer los resultados oncológicos. En el seguimiento a 10 años, se observó una recurrencia axilar menor al 2 %, y una incidencia acumulada de metástasis a distancia del 16.6 % (Galimberti et al., 2023).

En 2016, Caudle et al. introdujeron el concepto de disección axilar dirigida, también conocida como targeted axillary dissection (TAD). Esta técnica combina la BGC con la localización y extracción selectiva de un ganglio linfático previamente marcado antes del inicio de la quimioterapia neoadyuvante. Se evaluaron 208 pacientes, la mayoría con tumores cT2/T3 y ganglios cN1. Se realizó la técnica de BGC con azul y tecnecio-99, además de la extracción del ganglio previamente marcado con un trazador metálico asociado a una semilla radioactiva, completando posteriormente la disección axilar. La TAD demostró una tasa de falsos negativos del 1.4 %, significativamente menor que la BGC sola. En aproximadamente el 23 % de los casos, el ganglio marcado no coincidía

con los ganglios centinelas identificados, lo que refuerza la utilidad de esta técnica. Así, la TAD mejora la precisión en la evaluación del estado axilar posterior a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con ganglios inicialmente positivos, permitiendo una mejor selección de quienes pueden evitar la disección axilar, reduciendo la morbilidad sin comprometer la exactitud diagnóstica (Caudle et al., 2016).

Por lo tanto, en pacientes que se presentan con enfermedad ganglionar cN1, la recomendación actual es marcar la adenopatía positiva antes del inicio de la terapia sistémica, con el fin de valorar, en caso de una respuesta adecuada, la posibilidad de desescalamiento en el manejo axilar. Para la marcación ganglionar pueden emplearse diversas técnicas previamente descritas para la localización de lesiones no palpables en la mama, tales como *coil* (con la posterior utilización de arpón metálico o ultrasonido intraoperatorio), tinción con carbón vegetal, semillas radioactivas, marcadores magnéticos, dispositivos de radiofrecuencia o guiados por radar (Di Paola et al., 2023).

En esta línea de disminuir la morbilidad derivada de los procedimientos axilares, se han descrito técnicas como la denominada “MARI” (*Marking the Axillary lymph node with Radioactive Iodine seed*). Esta técnica consiste en marcar el ganglio axilar positivo con una semilla radiactiva antes del inicio de la quimioterapia, para luego realizar únicamente la resección de dicha adenopatía. Fue descrita en 2014 por Donker et al., con una tasa de falsos negativos del 7 % y un índice de identificación del 97 %. Estudios de seguimiento, especialmente en los Países Bajos donde la técnica se encuentra estandarizada, han reportado una recurrencia axilar del 2.9 % y una tasa de intervalo libre de recurrencia del 97 % a cinco años (van Hemert et al., 2023)

El desescalamiento en el tratamiento axilar ha cobrado relevancia en los últimos años, por lo que valorar su seguridad sin comprometer los resultados oncológicos ha sido una prioridad. Se ha observado que entre el 22 % y el 41 % de los pacientes con ganglios axilares comprometidos pueden presentar una

conversión a axila negativa después de la neoadyuvancia. En un estudio publicado en *JAMA* (2024), se evaluaron 1,144 pacientes con cáncer de mama en estadios II a III y metástasis ganglionares confirmadas por biopsia, quienes, tras recibir quimioterapia neoadyuvante, fueron sometidas a BGC con mapeo de doble trazador o disección axilar dirigida (TAD), omitiéndose la disección axilar completa cuando se obtuvo respuesta patológica completa (pCR). La tasa de recurrencia axilar a cinco años fue del 1.0 %, sin diferencias significativas entre las pacientes sometidas a BGC con doble trazador y aquellas que recibieron TAD. Por ello, la omisión de la disección axilar en favor de técnicas menos invasivas y de menor morbilidad se considera una estrategia segura (Montagna et al., 2024).

Actualmente, las guías internacionales, como las de la NCCN desde 2019 y el consenso de St. Gallen desde 2015, recomiendan que, en pacientes con adenopatías previamente positivas que muestran una respuesta axilar clínica y ecográfica posterior al tratamiento, se opte por la realización de BGC o TAD. Para disminuir la tasa de falsos negativos a menos del 10 %, se debe utilizar un doble trazador, remover el ganglio más sospechoso y obtener al menos tres ganglios centinelas (Rashmi Kumar et al., 2025).

**2.7.3.4 Disección Axilar.** Toda paciente con enfermedad ganglionar metastásica a nivel axilar por cáncer de mama, confirmada por histología y que no ha recibido terapia preoperatoria, debe someterse a disección axilar. Asimismo, aquellas pacientes que persisten con enfermedad ganglionar posterior a la terapia neoadyuvante aún tienen indicación para este procedimiento. Las guías actuales recomiendan la disección de los niveles axilares I y II, y únicamente en caso de enfermedad palpable en el nivel III o masa voluminosa (*bulky*) en el nivel II, se debe completar la disección incluyendo el nivel III. La recomendación actual para un estadiaje adecuado es la resección de al menos 10 adenopatías (Rashmi Kumar et al., 2025).

La disección axilar puede provocar síntomas como dolor en brazo y hombro, disminución del rango de movimiento, debilidad del miembro superior, pérdida de

sensibilidad y linfedema, entre otros; lo cual impacta negativamente en las actividades de la vida diaria, la calidad de vida y la reincorporación laboral. En el metaanálisis de Che Bakri et al. (2023), que incluyó 67 estudios comparativos entre disección axilar y biopsia del ganglio centinela, se documentó una prevalencia de linfedema del 24.2 % en las pacientes sometidas a disección axilar, frente al 13.7 % en aquellas tratadas con BGC. Además, la prevalencia de reducción de la fuerza fue del 30.9 % en el grupo de disección axilar, en comparación con el 15.2 % en el grupo de BGC. Los autores concluyen que el tipo de cirugía axilar, un índice de masa corporal elevado y la administración concomitante de radioterapia son posibles predictores de morbilidad.

#### **2.7.4 Adyuvancia**

La terapia sistémica adyuvante debe iniciarse idealmente entre las 4 y 6 semanas posteriores a la cirugía. Se ha demostrado que este abordaje reduce el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia en un 25–30 %, independientemente del subtipo molecular (Loibl et al., 2024).

Los determinantes clínicos y patológicos más relevantes para estratificar el riesgo e identificar a las pacientes candidatas a quimioterapia adyuvante incluyen: enfermedad en estadio avanzado con afectación ganglionar, tamaño tumoral, baja respuesta endocrina (expresión reducida de RE, PR o ambos), alto grado histológico, índice proliferativo elevado, edad del paciente e invasión linfovascular. Por tanto, es fundamental valorar integralmente las características de la pieza quirúrgica e individualizar el manejo adyuvante.

En la actualidad, se dispone de ensayos de expresión génica que proporcionan información pronóstica y predictiva adicional al estadiaje TNM y a la clasificación por subtipos moleculares. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan la prueba Oncotype DX, que evalúa la expresión de 21 genes, para estimar el pronóstico y el beneficio potencial de la quimioterapia en pacientes pre o posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo. Aunque estos ensayos no son obligatorios para la estadificación, representan una herramienta clave en la toma

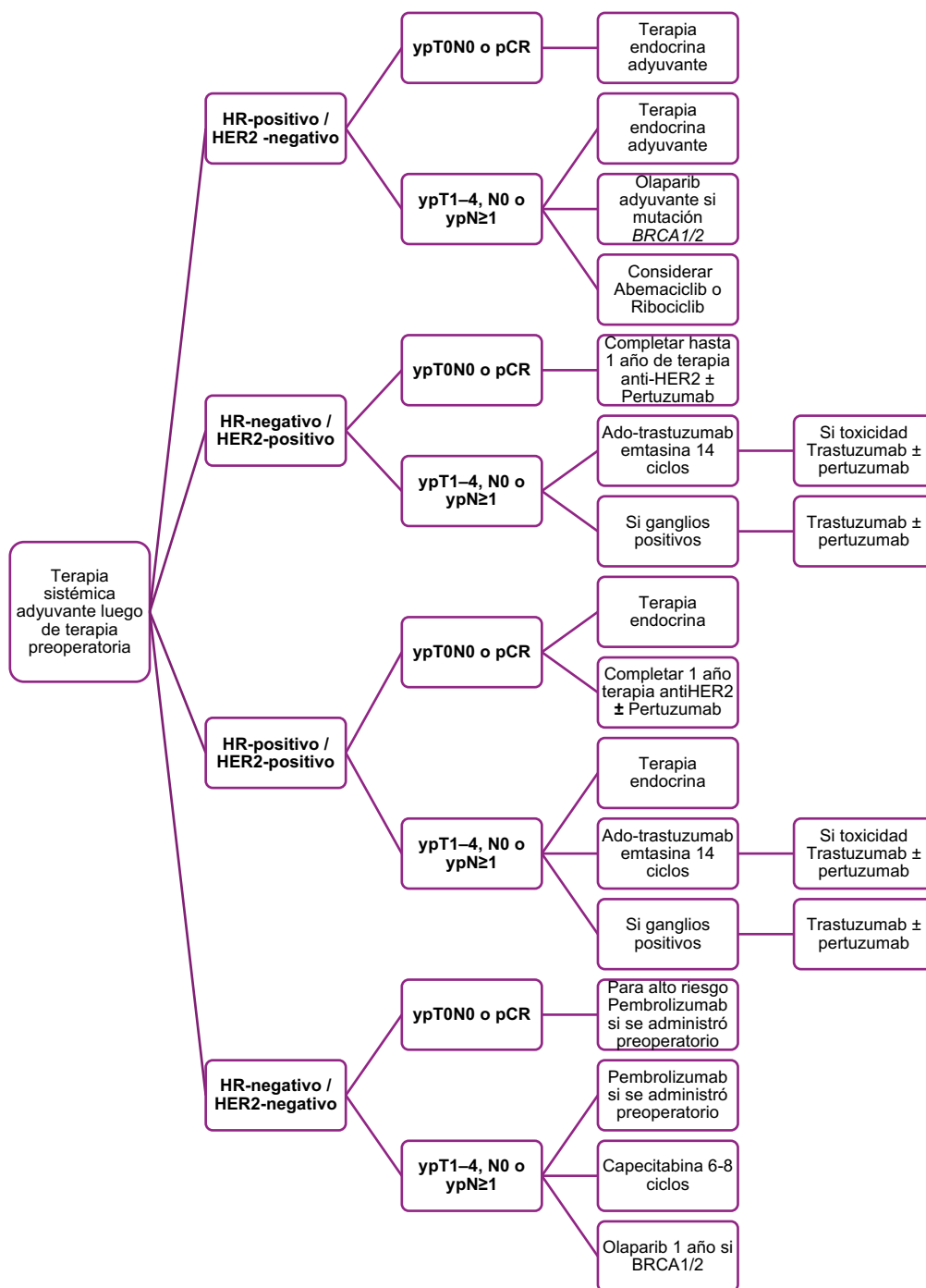
de decisiones terapéuticas. Un puntaje de riesgo de recurrencia igual o superior al 26 % constituye una indicación clara para iniciar quimioterapia adyuvante (Rashmi Kumar et al., 2025).

En pacientes con cáncer de mama triple negativo temprano, que fueron sometidas inicialmente a cirugía, la presencia de un tumor mayor a 1 cm (pT1c–pT3) o compromiso ganglionar (pN+) constituye una indicación para iniciar quimioterapia adyuvante, utilizando cualquiera de los esquemas recomendados en el contexto neoadyuvante. Asimismo, en pacientes jóvenes con tumores de alto grado histológico, se puede considerar el inicio de quimioterapia, aun cuando sean pN0 o presenten tumores menores de 1 cm. Por lo tanto, debe individualizarse el análisis riesgo/beneficio para definir el inicio de la terapia en cada caso (Rashmi Kumar et al., 2025).

En el cáncer de mama temprano con sobreexpresión de HER2 que no fue candidata a tratamiento neoadyuvante, si luego de la cirugía se identifica enfermedad ganglionar ( $\geq 1$  adenopatía con metástasis  $> 2$  mm), se debe indicar terapia adyuvante con trastuzumab. Cuando se disponga, se recomienda la asociación con pertuzumab. Además, en pacientes con estadios patológicos pT2/T3, debe considerarse el doble bloqueo con agentes anti-HER2, siempre que estén disponibles. En estos casos, si persiste enfermedad residual luego de la terapia neoadyuvante, se puede optar por el uso de trastuzumab emtansine (T-DM1), un anticuerpo monoclonal conjugado a un inhibidor de microtúbulos que actúa de manera intracelular (Rashmi Kumar et al., 2025).

Las pacientes con enfermedad localmente avanzada o que hayan recibido tratamiento neoadyuvante completo deben ser estratificadas de acuerdo con el subtipo molecular y la respuesta tumoral obtenida, con el fin de definir la terapia adyuvante óptima. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) proporcionan recomendaciones claras sobre este manejo, como se ilustra en la figura 2.

**Figura 2.** Terapia sistémica adyuvante luego de terapia preoperatoria según subtipo molecular.



Fuente: Adaptado de guías NCCN cáncer de mama versión 3.2025.

**2.7.4.1 Hormonoterapia.** Todos los tumores invasores de mama con receptores de estrógeno (RE) positivos, en cualquier estadio, deben recibir terapia endocrina adyuvante, ya que esta reduce el riesgo de recurrencia locorregional, metástasis a distancia y aparición de cáncer contralateral, además de mejorar la sobrevida global. La duración estándar del tratamiento es de cinco años, aunque puede extenderse a siete o diez años en pacientes con estadio más avanzado o con factores de riesgo adicionales (Loibl et al., 2024).

En mujeres premenopáusicas, se recomienda la supresión ovárica, tamoxifeno o inhibidores de aromatasa (como letrozol, anastrozol o exemestano); en mujeres postmenopáusicas también pueden utilizarse estos mismos fármacos. Siempre se deben valorar los posibles efectos adversos asociados a estos tratamientos. Por ejemplo, el tamoxifeno se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio y actividad protrombótica, mientras que los inhibidores de aromatasa pueden aumentar el riesgo de osteoporosis y franco dolor a nivel muscular (Loibl et al., 2021).

**2.7.4.2 Inhibidores de quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK4/6).** Estos medicamentos inhiben la actividad de las proteínas CDK4/6, reguladoras clave del ciclo celular, deteniendo así la proliferación celular y desacelerando el crecimiento tumoral. En pacientes con cáncer de mama HR positivo/HER2 negativo, pueden considerarse en combinación con la terapia endocrina (Rashmi Kumar et al., 2025).

El abemaciclib, administrado por dos años, ha demostrado reducir la recurrencia en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo ( $\geq 4$  ganglios linfáticos positivos, entre 1 y 3 ganglios positivos con tumor grado 3, tamaño tumoral  $\geq 5$  cm o índice Ki-67  $\geq 20\%$ ). Por otro lado, el ribociclib puede utilizarse durante tres años en pacientes con afectación ganglionar de cualquier grado, N0 con tamaño tumoral  $> 5$  cm, o en tumores T2 grado 2 (con alto riesgo genómico o Ki-67  $\geq 20\%$ ) o grado 3 (Loibl et al., 2024).

**2.7.4.3 Capecitabina.** La capecitabina es un agente quimioterapéutico oral, precursor del fluorouracilo. En el estudio CREATE-X, se demostró que, en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo, especialmente en el subtipo triple negativo, con enfermedad residual luego de un esquema con antraciclinas y taxanos, la administración adyuvante de capecitabina durante 6 a 8 ciclos se asocia con una mejoría significativa tanto en la sobrevida global como en la sobrevida libre de enfermedad (Masuda et al., 2017).

### **2.7.5 Radioterapia**

En pacientes sometidas a cirugía conservadora, la radioterapia disminuye significativamente el riesgo de recidiva local a los 10 años. En enfermedad temprana, reduce este riesgo del 25 % al 19 %, mientras que en enfermedad localmente avanzada, la disminución es del 32 % al 13 %. El esquema estándar consiste en irradiación de toda la mama, recomendándose una dosis hipofraccionada de 40 a 42.5 Gy en 15 a 16 fracciones. No obstante, en casos seleccionados, puede optarse por un esquema convencional de 45 a 50.4 Gy en 25 a 28 fracciones (Bauer, 2023).

Se recomienda la administración de un refuerzo o *boost* en el lecho tumoral, el cual puede integrarse de forma simultánea o aplicarse secuencialmente tras la radioterapia de toda la mama. Este refuerzo suele ser de 10 a 16 Gy en 4 a 8 fracciones. El *boost* está indicado principalmente en pacientes con mayor riesgo de recurrencia, como aquellas menores de 50 años con tumores de cualquier grado, márgenes positivos sin posibilidad de ampliación quirúrgica o pacientes entre 51 y 70 años con tumores de grado 3 (Bauer, 2023).

El intervalo ideal para iniciar la radioterapia tras la cirugía es de 4 a 8 semanas. En pacientes mayores de 50 años con enfermedad en estadio temprano, sin afectación ganglionar y tras una cirugía conservadora, se puede considerar una radioterapia ultrahipofraccionada sobre la mama completa con 28.5 Gy en cinco fracciones, especialmente si no se prevé aplicar un *boost* (Smith et al., 2018).

Las pacientes sometidas a mastectomía, se deben evaluar ciertos criterios clínico-patológicos para determinar la necesidad de radioterapia externa complementaria. Esta está indicada en pacientes menores de 50 años, con tumores grado 3, invasión linfovascular, subtipo triple negativo, extensión extracapsular y en aquellas con más de tres ganglios linfáticos comprometidos. En estos casos, se utiliza un esquema de 45 a 50.4 Gy en 25 a 28 fracciones. Cuando existe alto riesgo de recurrencia local, se puede considerar la administración de un *boost* sobre la pared torácica (Smith et al., 2018)

Una indicación clara de radioterapia es la presencia de ganglios positivos. Se recomienda un esquema convencional de 46 a 50 Gy o uno moderadamente hipofraccionado de 39 a 42 Gy. Asimismo, pacientes con enfermedad T3/T4N0, o T2N+ con invasión linfovascular, grado 3 o receptores hormonales negativos, deben recibir radioterapia dirigida a los grupos ganglionares axilares. Si existen ganglios clínicamente voluminosos (*bulky*), o si no se resecó completamente la cadena ganglionar supraclavicular, infraclavicular o mamaria interna, se puede considerar también un *boost* en dichas áreas. Cada caso debe ser evaluado de forma individual (Bauer, 2023).

Usualmente, tras completar la terapia sistémica, si la paciente tiene indicación, la radioterapia debe iniciarse entre 4 y 6 semanas después de finalizado el tratamiento. El único esquema quimioterapéutico que puede administrarse de forma concomitante con radioterapia es el CMF. En el caso de requerir otros agentes como capecitabina, olaparib, inhibidores de CDK4/6 o terapia endocrina, las guías internacionales recomiendan iniciar estos tratamientos solo después de haber completado el esquema de radioterapia (Rashmi Kumar et al., 2025).

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### **3.1 Tipo de investigación**

El presente estudio corresponde a una investigación transversal, descriptiva y retrospectiva, cuyo propósito es obtener una visión general de las características epidemiológicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con axila positiva posterior a tratamiento neoadyuvante, tratadas en el Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón de Guardia (HCG) entre los años 2019 y 2023.

### **3.2 Población de la investigación**

Se recopilaron datos de un total de 1044 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, intervenidas quirúrgicamente por el Servicio de Oncología Quirúrgica del HCG, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023.

### **3.3 Criterios de inclusión**

Se incluyen:

- Mujeres.
- Pacientes con edad cumplida mayor a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama comprobado con biopsia por aguja gruesa, con ganglio axila positivo comprobado por biopsia por aguja fina, que recibieron terapia neoadyuvante en el HCG y fueron operadas por el servicio de oncología quirúrgica entre 1 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2023.

### **3.4 Criterios de exclusión**

Se excluyen:

- Hombres.
- Pacientes con cáncer de mama axila negativa por clínica, imágenes o por patología.
- Pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico o en el proceso de la terapia.

### 3.5 Fuentes de información

Los datos de las pacientes se obtuvieron a partir de una base de datos interna del Servicio de Oncología Quirúrgica del HCG, que recopila los casos de pacientes intervenidas por cáncer de mama.

### 3.6 Muestra

De los 1044 casos que conformaban la población total, solo 145 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron seleccionadas para el análisis en el presente trabajo de investigación.

### 3.7 Variables

**Tabla 9. Variables analizadas en la investigación**

<b>Variable y definición conceptual</b>	<b>Indicador</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Edad al momento de diagnóstico</b>	No aplica	Cuantitativa
<b>Lateralidad</b>	Mama derecha Mama izquierda	Cualitativa
<b>Año de diagnóstico</b>	2019 2020 2021 2022 2023	Cuantitativa
<b>Subtipo molecular</b>	Luminal A Luminal B Luminal B + HER2 sobreexpresado HER2 sobreexpresado Triple negativo	Cualitativa

<b>Grado histológico</b>	I II III	Cualitativa
<b>Tamaño tumoral clínico (cT)</b>	cT1 cT2 cT3 cT4	Cualitativa
<b>Ganglios afectados clínico (cN)</b>	cN1 cN2 cN3	Cualitativa
<b>Histopatología</b>	Ductal Lobulillar Papilar	Cualitativa
<b>Tipo de cirugía</b>	Mastectomía Radical Modificada Cuadrantectomía + Disección Axilar	Cualitativa
<b>Ganglios afectados patológico postneoadyuvancia (ypN)</b>	ypN0 ypN1 ypN2 ypN3	Cualitativa
<b>Respuesta patológica completa (ypT0/Tis ypN0)</b>	Con RPC (RPC+) Sin RPC (RPC-)	Cualitativa
<b>Respuesta Axilar</b>	Con respuesta axilar: ypN0 Sin respuesta axilar: ypN+	Cualitativa
<b>Número de ganglios totales en disección axilar</b>	No aplica	Cuantitativa
<b>Número de ganglios con</b>	No aplica	Cuantitativa

<b>metástasis en dissección axilar</b>		
--	--	--

Fuente: Elaboración propia, base de datos Servicio de Oncología Quirúrgica del HCG.

### **3.8 Procesamiento y análisis de datos**

Para la caracterización epidemiológica, histopatológica e inmunohistoquímica de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con axila positiva posterior a terapia neoadyuvante, se realizó un análisis estadístico descriptivo con base en los datos recolectados de 145 pacientes tratadas en el Hospital Calderón Guardia entre los años 2019 y 2023.

Se utilizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango, valores mínimos y máximos) para el análisis de las variables cuantitativas, como la edad, el número total de ganglios resecados y el número de ganglios con metástasis. En el caso de las variables cualitativas, incluyendo los subtipos moleculares, el grado histológico, el tipo de cirugía realizada y la respuesta al tratamiento, se calcularon frecuencias absolutas y relativas, expresadas en porcentajes.

Asimismo, se llevaron a cabo análisis bivariados para explorar posibles asociaciones entre los subtipos moleculares y la respuesta patológica completa, la respuesta axilar y el estado ganglionar postratamiento (ypN0). Los resultados fueron organizados según el año de tratamiento con el fin de identificar posibles tendencias temporales en los patrones de respuesta terapéutica.

## CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

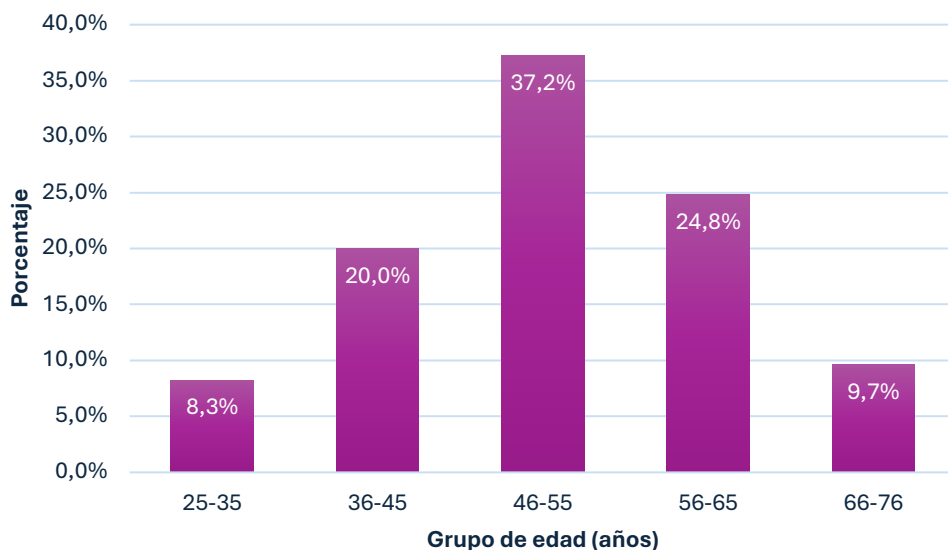
## 4.1 Análisis de datos

### 4.1.1 Características Epidemiológicas

#### Datos demográficos

- Total de pacientes analizadas: 145.
- Edad promedio al diagnóstico: 52.59 años.
- Rango de edad: 25 a 76 años.
- Lateralidad de la lesión:
  - Mama izquierda: 79 pacientes (54.5%).
  - Mama derecha: 66 pacientes (45.5%).

**Gráfico 1.** Distribución por grupo de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).

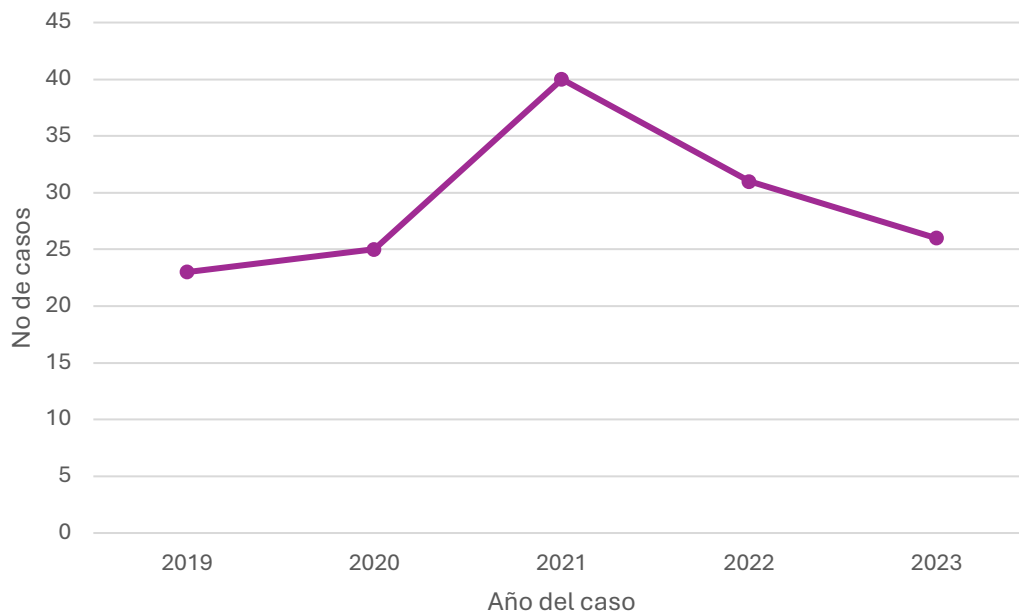


Fuente: Elaboración propia.

### Distribución por año

- 2019: 23 pacientes (15.9%).
- 2020: 25 pacientes (17.2%).
- 2021: 40 pacientes (27.6%).
- 2022: 31 pacientes (21.4%).
- 2023: 26 pacientes (17.9%).

**Gráfico 2.** Distribución por año de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).



Fuente: Elaboración propia.

### Tipo de cirugía realizada

- Mastectomía radical modificada (MRM): 80 pacientes (55.2%).
- Cuadrantectomía + Disección axilar (DA): 65 pacientes (44.8%).

#### **4.1.2 Características Histopatológicas e Inmunohistoquímicas**

##### **Histología**

- Carcinoma ductal: 139 pacientes (95.9%).
- Carcinoma lobulillar: 5 pacientes (3.4%).
- Carcinoma papilar: 1 paciente (0.7%).

##### **Grado histológico**

- Grado I: 14 pacientes (9.7%).
- Grado II: 92 pacientes (63.4%).
- Grado III: 39 pacientes (26.9%).

##### **Clasificación clínica T (pre-neoadyuvancia)**

- T1: 6 pacientes (4.1%).
- T2: 53 pacientes (36.6%).
- T3: 55 pacientes (37.9%).
- T4: 31 pacientes (21.4%).

##### **Clasificación clínica N (pre-neoadyuvancia)**

- N1: 125 pacientes (86.2%).
- N2: 16 pacientes (11.0%).
- N3: 4 pacientes (2.8%).

##### **Subtipos moleculares**

- LUMINAL B: 45 pacientes (31.0%).
- LUMINAL B HER2 SOBREENPRESADO: 38 pacientes (26.2%).
- LUMINAL A: 10 pacientes (6.9%).
- TRIPLE NEGATIVO: 29 pacientes (20.0%).
- HER2 SOBREENPRESADO: 23 pacientes (15.9%).

### 4.1.3 Respuesta a la Neoadyuvancia

#### Respuesta patológica completa (RPC)

- Total de pacientes con RPC: 49/145 (33.8%).
- Total de pacientes sin RPC: 96/145 (66.2%).

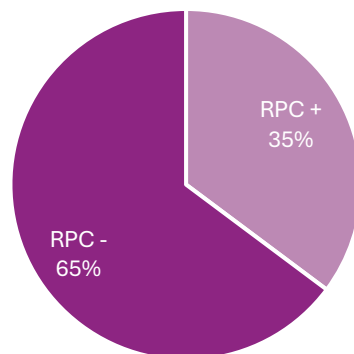
#### Respuesta axilar

- Total de pacientes con respuesta axilar: 71/145 (48.3%).
- Total de pacientes sin respuesta axilar: 74/145 (51.7%).

#### Distribución por ypN (estado patológico postneoadyuvancia)

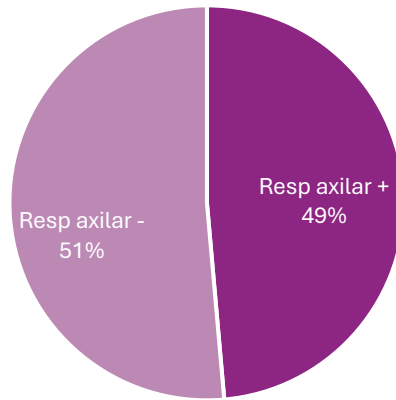
- ypN0 (sin afectación ganglionar): 71 pacientes (49%).
- ypN1 (incluye N1, N1a, N1b, N1c, N1mic): 36 pacientes (24.8%).
- ypN2 (incluye N2, N2a, N2b): 28 pacientes (19.3%).
- ypN3 (incluye N3, N3a, N3b): 10 pacientes (6.9%).

**Gráfico 3.** Distribución según respuesta patológica completa de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).



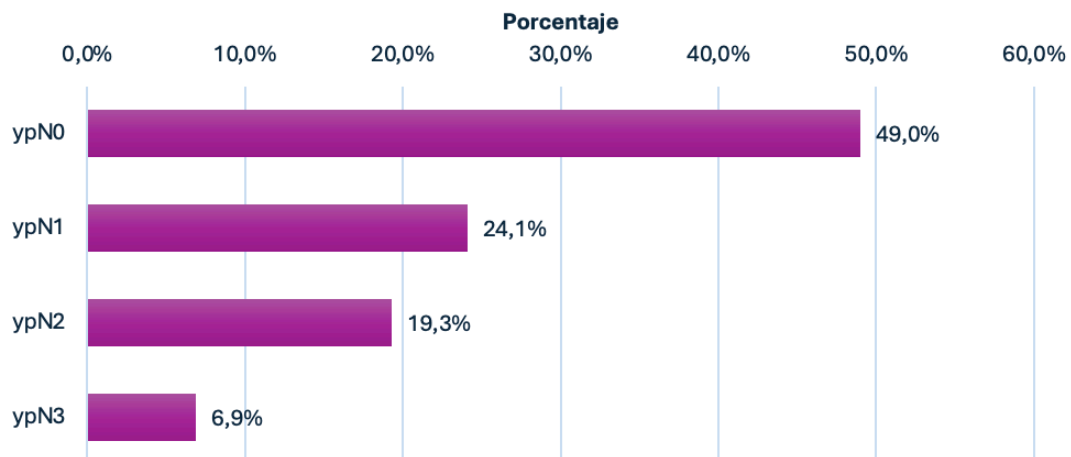
Fuente: Elaboración propia

**Gráfico 4.** Distribución según respuesta axilar de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).



Fuente: Elaboración propia

**Gráfico 5.** Distribución según ypN de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).



Fuente: Elaboración propia.

#### **4.1.4 Análisis de Respuesta por Subtipo Molecular**

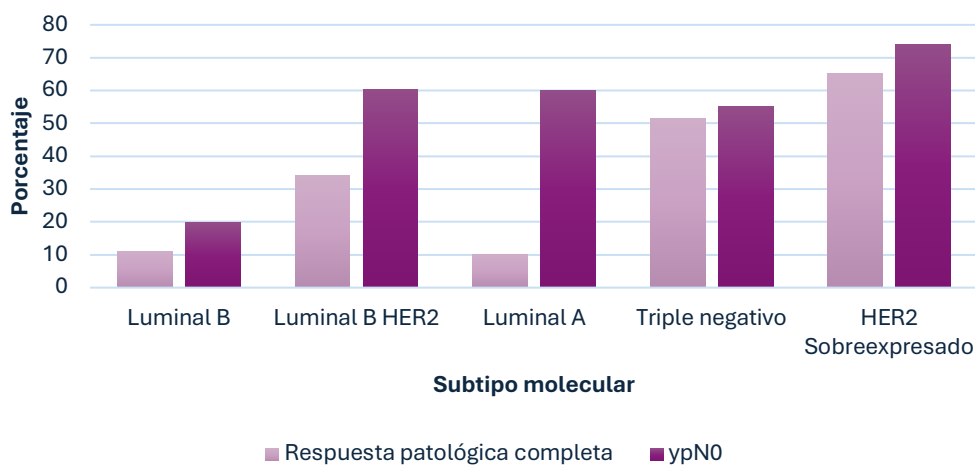
### Respuesta patológica completa por subtipo molecular

- HER2 SOBREENPRESADO: 15/23 (65.2%).
- TRIPLE NEGATIVO: 15/29 (51.7%).
- LUMINAL B HER2 SOBREENPRESADO: 13/38 (34.2%).
- LUMINAL B: 5/45 (11.1%).
- LUMINAL A: 1/10 (10.0%).

### ypN0 (sin afectación ganglionar) por subtipo molecular

- HER2 SOBREENPRESADO: 17/23 (73.9%).
- LUMINAL B HER2: 23/38 (60.5%).
- LUMINAL A: 6/10 (60.0%) .
- TRIPLE NEGATIVO: 16/29 (55.2%).
- LUMINAL B: 9/45 (20.0%).

**Gráfico 6.** Distribución según subtipo molecular y respuesta obtenida de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).



Fuente: Elaboración propia

#### **4.1.5 Análisis de Respuesta por año**

##### **2019 (23 pacientes)**

- Respuesta patológica completa (RPC): 5/23 (21.7%).
- ypN0: 9/23 (39.1%).

##### **2020 (25 pacientes)**

- Respuesta patológica completa (RPC): 5/25 (20.0%).
- ypN0: 10/25 (40.0%).

##### **2021 (40 pacientes)**

- Respuesta patológica completa (RPC): 16/40 (40.0%).
- ypN0: 20/40 (50.0%).

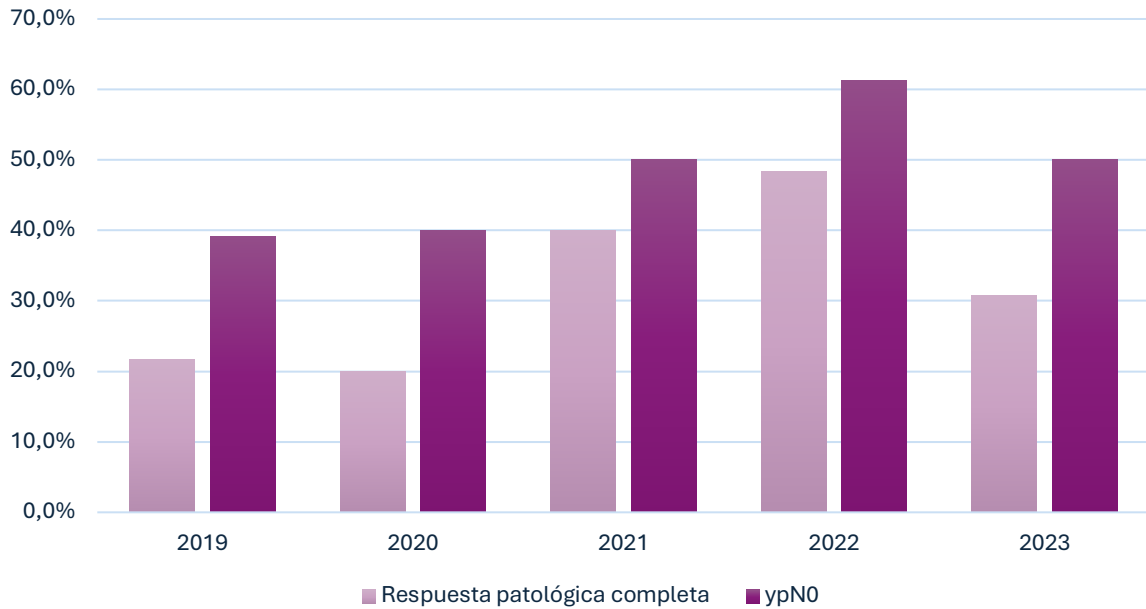
##### **2022 (31 pacientes)**

- Respuesta patológica completa (RPC): 15/31 (48.4%).
- ypN0: 19/31 (61.3%).

##### **2023 (26 pacientes)**

- Respuesta patológica completa (RPC): 8/26 (30.8%).
- ypN0: 13/26 (50.0%).

**Gráfico 7.** Distribución según año y respuesta obtenida de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia operadas en el servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia (2019-2023).



Fuente: Elaboración propia.

#### **4.1.6 Análisis de Ganglios**

##### **Ganglios totales en disección axilar**

- Promedio: 13.50 ganglios.
- Mediana: 14 ganglios.
- Mínimo: 1 ganglio.
- Máximo: 34 ganglios.

##### **Ganglios con metástasis**

- Promedio: 2.35 ganglios.
- Mediana: 1 ganglio.
- Mínimo: 0 ganglios.
- Máximo: 16 ganglios.

#### **4.1.7 Candidatas Potenciales para Disección Axilar Dirigida o BGC postneoadyuvancia**

##### **Total de candidatos:**

- ypN0 71/145 pacientes (49%).

##### **ypN0 (sin afectación ganglionar) por subtipo molecular**

- HER2 SOBREEXPRESADO: 17/23 (73.9%).
- LUMINAL B HER2: 23/38 (60.5%).
- LUMINAL A: 6/10 (60.0%).
- TRIPLE NEGATIVO: 16/29 (55.2%).
- LUMINAL B: 9/45 (20.0%).

#### **4.2 Discusión de resultados**

El cáncer de mama constituye un problema de salud pública significativo a nivel mundial, con variaciones notables en su incidencia y tasas de mortalidad entre diferentes países y regiones. En Costa Rica, esta enfermedad representa la principal causa de muerte por cáncer y la de mayor incidencia en mujeres (Aparicio et al., 2023). El presente estudio tuvo como objetivo caracterizar a las pacientes con cáncer de mama con axila positiva posterior a terapia neoadyuvante, operadas por el Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia.

Se recopilaron datos de 145 pacientes, quienes presentaron una edad promedio al momento del diagnóstico de 52.59 años, con un rango de edad entre los 25 y 76 años. Al comparar estos hallazgos con los descritos por Aparicio et al., se observa una similitud en cuanto a que se trata de mujeres de mediana edad. No obstante, en dicho estudio se reportó una edad promedio ligeramente mayor (59.1 años), en parte atribuible al tamaño más amplio de la muestra analizada, que incluyó mujeres de entre 17 y 103 años.

En cuanto a la histología, el presente análisis mostró que el 95.9 % de las pacientes presentaban carcinoma ductal infiltrante, seguido de un 3.4 % con carcinoma lobulillar. Estos hallazgos son congruentes con los patrones globales y nacionales, en donde se ha documentado que el carcinoma ductal representa el tipo histológico más frecuente. Según Aparicio et al. (2023), en la población costarricense el carcinoma ductal representa un 76.2 % y el lobulillar un 6.6 %. La diferencia observada en las proporciones puede atribuirse al tamaño más reducido de la muestra en el presente estudio.

Además, se identificó que el 63.4 % de los casos correspondía a tumores con grado histológico II, lo cual guarda consonancia con los datos nacionales descritos por Aparicio et al., quienes reportaron que el 40.7 % de las pacientes presentaba neoplasias moderadamente diferenciadas (grado II).

En relación con la lateralidad tumoral, se observó un ligero predominio de los tumores en la mama izquierda (54.5 %) frente a la derecha (45.5 %). Este hallazgo se alinea con estudios internacionales, como el de Pandit et al. (2020), en el que se reportó que el 51.2 % de los casos se presentaban en la mama izquierda. A nivel nacional, Aparicio et al. también documentaron esta tendencia, con un 50.6 % de las neoplasias localizadas en la mama izquierda. Lo anterior sugiere que, pese al tamaño limitado de la muestra analizada en este estudio, los hallazgos se correlacionan adecuadamente con las tendencias nacionales.

Sin embargo, una diferencia relevante en este estudio es que la mastectomía radical modificada fue el procedimiento más frecuente (55.2 %) en esta muestra, mientras que la cirugía conservadora se realizó únicamente en el 44.8 % de las pacientes. Este hallazgo está en discordancia con las tendencias actuales, que favorecen la cirugía conservadora como el principal tratamiento quirúrgico. Incluso, desde los estudios de la NSABP en 2003, se ha reportado que hasta el 67 % de las pacientes que recibieron terapia neoadyuvante se sometieron a cirugía conservadora. A nivel nacional, Aparicio et al. (2023) identificaron que la cirugía conservadora es el procedimiento más común (46.6 %) en su población

de estudio, aunque no diferenciaron entre pacientes que recibieron o no terapia preoperatoria.

Es importante destacar que, en el estudio actual, al analizar la muestra por años, se observó un incremento en el número de procedimientos conservadores a partir de 2022. Este dato sugiere que, de mantenerse esta tendencia, en los próximos años podría haber un aumento en el número de tumorectomías y cuadrantectomías, lo que indicaría una mayor adopción de terapias quirúrgicas menos invasivas.

Dado que la muestra corresponde a pacientes que recibieron neoadyuvancia, se documentó que la mayoría presentaba enfermedad mayor a 2 cm, con un 36.6 % de los casos clasificados como T2 y un 37.9 % como T3. Esto se alinea con las indicaciones de la terapia preoperatoria según las guías de la NCCN. Aunque la muestra de Aparicio et al. (2023) no distingue entre pacientes que recibieron o no terapia preoperatoria, los hallazgos de ese estudio coinciden parcialmente con los del presente análisis, ya que reportaron un 65 % de tumores T2 y un 23 % de tumores T3.

Los subtipos moleculares de cáncer de mama más frecuentes en la muestra analizada fueron Luminal B sin sobreexpresión de HER2 (31 %) y Luminal B con sobreexpresión de HER2 (26.2 %), seguidos por pacientes con cáncer triple negativo (20 %), HER2 sobreexpresado (15.9 %) y solo el 6.9 % de las pacientes presentaron el subtipo Luminal A. A nivel nacional, el estudio de Aparicio et al. documenta que la mayoría de los tumores son Luminal A, al igual que a nivel mundial. Sin embargo, se debe tener en cuenta que esta muestra corresponde únicamente a pacientes candidatas a terapia neoadyuvante.

Al comparar los resultados con el estudio de Restrepo-Mejía et al. (2023) en pacientes postneoadyuvancia, se observa una representación mayor de los subtipos Luminal B HER2 negativo (39.6 %), triple negativo (23.1 %), HER2 puro (13.3 %) y Luminal A (solo 10.2 %). Estos resultados coinciden, ya que es bien conocido que las pacientes con tumores Luminal A rara vez son candidatas a

neoadyuvancia, lo que dificulta la comparación con estudios que no diferencian entre poblaciones que recibieron o no dicha terapia.

El mayor número de pacientes que recibieron neoadyuvancia se presentó en el año 2021 (40 pacientes, 27.6 %). Diversos factores podrían haber influido en este aumento en comparación con otros años, tales como un incremento en la lista de espera, diagnósticos tardíos o un mayor número de decisiones multidisciplinarias para aplicar neoadyuvancia. No obstante, también es posible que esta tendencia esté relacionada con las secuelas de la pandemia de COVID-19, que afectó significativamente el diagnóstico y tratamiento de cáncer a nivel mundial. Un estudio realizado por Mentrasti et al. en Italia evidenció que, tras la pandemia, las pacientes con cáncer de mama presentaron estadios más avanzados, mayor sintomatología y un peor estado funcional al momento del diagnóstico.

La tasa global de respuesta patológica completa (RPC) en la muestra fue del 33.8 %, y al valorar únicamente el estado axilar, el 49 % de las pacientes alcanzaron un estadio ypN0 (axila negativa) tras la neoadyuvancia. Los subtipos con mejor respuesta patológica completa fueron los pacientes con cáncer de mama HER2 sobreexpresado (65.2 %) y triple negativo (51.7 %), lo cual concuerda con la literatura global, como lo describe Cortazar et al. Por otro lado, los subtipos Luminal A y B presentaron las menores tasas de RPC (10 % y 11.1 %, respectivamente).

Al evaluar las pacientes con ypN0, la mejor respuesta axilar se observó en las pacientes con HER2 sobreexpresado (73.9 %), lo cual se asocia con la combinación terapéutica de terapia sistémica junto con terapia dirigida con anticuerpos monoclonales, como lo describe Baskin et al. En la población analizada, el año 2022 mostró los mejores resultados en RPC (48.4 %) y respuesta axilar (61.3 %), probablemente debido a una mayor representación de pacientes triple negativo y HER2 sobreexpresados, subtipos moleculares que tienen una mejor respuesta a la terapia neoadyuvante, como se ha descrito previamente.

Respecto a la axila, el 86.2 % de las pacientes fueron categorizadas inicialmente como cN1. En esta muestra analizada en el HCG, todas las 145 pacientes fueron sometidas a disección axilar, a pesar de que, desde 2019, las guías de la NCCN recomiendan la realización de biopsia de ganglio centinela o disección axilar dirigida postneoadyuvancia en esta población. De hecho, el consenso de St. Gallen de 2015 ya indicaba dicha recomendación. La disección axilar realizada a las pacientes presentó un promedio de 13.5 ganglios extraídos. Sin embargo, se observó un rango amplio de extracción de adenopatías, desde 1 ganglio extraído hasta 34, lo que subraya la importancia de definir los límites axilares adecuados y de mejorar continuamente la técnica quirúrgica en beneficio del paciente.

El promedio de ganglios con metástasis fue de 2.35 (rango: 0-16), con una mediana de ganglios positivos de 1, lo que sugiere una baja carga tumoral residual en muchos casos. Esto podría reflejar la adecuada respuesta a la terapia neoadyuvante en la muestra y el correcto uso de los protocolos establecidos por la NCCN utilizados en el HCG.

Este estudio, a pesar de contar con una muestra pequeña y representativa de la población costarricense, sienta las bases para valorar el beneficio de realizar procedimientos quirúrgicos menos invasivos en las pacientes postneoadyuvancia. Cerca de la mitad de las pacientes presentaron una respuesta axilar ypN0, siendo los subtipos HER2 sobreexpresado puro (73.9 %), triple negativo (55.2 %) y Luminal B HER2 sobreexpresado (60.5 %) los que mostraron la mayor respuesta axilar. Estos subtipos moleculares de cáncer de mama representan el 15.9 %, 20 % y 26.2 %, respectivamente, de la población del estudio. Este tipo de pacientes fue incluido en los estudios de Caudle y Galimberti, quienes emplearon la disección axilar dirigida y el ganglio centinela posterior a neoadyuvancia. Por lo tanto, estas técnicas quirúrgicas podrían ser utilizadas de forma segura para el manejo de la axila postneoadyuvancia en pacientes del Hospital Calderón Guardia, siempre que se sigan protocolos adecuados.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## 5.1 Conclusiones

- 1) Las pacientes con cáncer de mama ganglio positivo que recibieron neoadyuvancia y fueron valoradas en el Servicio de Oncología Quirúrgica del Hospital Calderón Guardia entre los años 2019 y 2023 presentaron una edad promedio al diagnóstico de 52.6 años, con una ligera predominancia de tumores en la mama izquierda. La mastectomía radical modificada fue el procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado.
- 2) Las pacientes presentaron neoplasias con histología predominante de carcinoma ductal infiltrante, grado II, y los subtipos moleculares más frecuentes fueron Luminal B, con presentación clínica inicial principalmente como tumores cT2/T3 y cN1.
- 3) La tasa general de respuesta patológica completa se observó en un tercio de las pacientes, mientras que la respuesta axilar se alcanzó en casi la mitad de los casos. Los subtipos moleculares con mayor tasa de RPC fueron HER2 sobreexpresado y triple negativo.
- 4) Se identificó una mediana de un solo ganglio positivo tras la neoadyuvancia, lo que sugiere que muchas pacientes presentaron enfermedad axilar mínima residual. Durante las disecciones axilares se extrajeron entre 1 y 34 ganglios, lo que evidencia una amplia variabilidad en el número de ganglios extirpados. Según las guías internacionales, el número óptimo mínimo recomendado es de 10 ganglios.
- 5) Las pacientes con cáncer de mama axila positiva postneoadyuvancia que podrían beneficiarse de una disección axilar dirigida o biopsia de ganglio centinela tras la terapia preoperatoria son aquellas con subtipos triple negativo, HER2 sobreexpresado y Luminal B HER2 sobreexpresado, ya que fueron las que presentaron mayores tasas de respuesta axilar (ypN0). No obstante, en el Servicio de Oncología Quirúrgica del HCG actualmente

se realiza disección axilar en todas las pacientes con ganglio positivo inicial, lo que evidencia un rezago respecto a las recomendaciones internacionales sobre desescalamiento quirúrgico en este grupo específico.

## **5.2 Recomendaciones**

- En futuros estudios nacionales, se sugiere incluir a toda la población con diagnóstico de cáncer de mama, independientemente de si recibieron o no terapia neoadyuvante, con el fin de caracterizar de manera más integral a las pacientes portadoras de esta enfermedad.
- Se recomienda realizar investigaciones con una muestra mayor y de carácter multicéntrico, de modo que los resultados obtenidos reflejen de forma más representativa las características de la población costarricense.
- Es deseable la creación de una base de datos institucional o nacional que registre a todas las pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento neoadyuvante.
- Es fundamental estandarizar a nivel nacional los reportes de ultrasonido mamario, y especialmente el ultrasonido axilar, incorporando criterios uniformes sobre la cantidad de ganglios sospechosos de metástasis y su tamaño. Esto permitiría seleccionar de manera adecuada a las pacientes candidatas para doble marcaje y eventual disección axilar dirigida.
- Se debe velar por optimizar la técnica de disección axilar en pacientes con cáncer de mama, con el fin de obtener un mínimo 10 ganglios durante el procedimiento.
- Es necesario incentivar el manejo multidisciplinario y promover una comunicación efectiva entre los distintos especialistas involucrados en el

manejo del cáncer de mama, con el objetivo de mantenerse actualizados en las recomendaciones terapéuticas y ofrecer a las pacientes las mejores opciones disponibles al momento del diagnóstico.

## CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aparicio, A., Guzman, P., Morera, M., Calvo, Y., Obando, M., Landaverde, D., González, I., & Ramirez-Pena, E. (2023). The First Population-Level Description of Women Diagnosed With Invasive Breast Cancer in Costa Rica From 2008 to 2012: A Cross-Sectional Study. *Cancer Control*, 30. <https://doi.org/10.1177/10732748231193550>
- Badve, S. S., Beitsch, P. D., Bose, S., Byrd, D. R., Chen, V. W., Mayer, I. A., McCormick, B., Mittendorf, E. A., Recht, A., Reis-Filho, J. S., Hope, F., Rugo, S., Simpson, J. F., Solin, L. J., Symmans, F. W. F., Vallerand, T. M., Weaver, D. L., & Winchester, D. J. (2017). Breast. In M. Amin (Ed.), *AJCC Cancer Staging Manual* (Vol. 8). American College of Surgeons. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3\\_48](https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3_48)
- Bakhtar, O. (2023). Pathology of Breast Cancer: Subtypes, Receptors, Biologic Markers, and Staging. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 103, Issue 1, pp. 1–15). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.08.001>
- Banys-Paluchowski, M., Kühn, T., Masannat, Y., Rubio, I., de Boniface, J., Ditsch, N., Karadeniz Cakmak, G., Karakatsanis, A., Dave, R., Hahn, M., Potter, S., Kothari, A., Gentilini, O. D., Gulluoglu, B. M., Lux, M. P., Smidt, M., Weber, W. P., Aktas Sezen, B., Krawczyk, N., ... Harvey, J. (2023). Localization Techniques for Non-Palpable Breast Lesions: Current Status, Knowledge Gaps, and Rationale for the MELODY Study (EUBREAST-4/iBRA-NET, NCT 05559411). In *Cancers* (Vol. 15, Issue 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers15041173>
- Barrón Gallardo, C., Aguilar Lemarroy, A., & Jave Suarez, L. (2020). Historia del cáncer de mama. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 58(1), 75–82. <https://doi.org/https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000117>

- Baskin, A. S., Huppert, L. A., Kelil, T., Singer, L., & Mukhtar, R. A. (2024). The neoadjuvant approach to treatment of breast cancer: Multidisciplinary management to improve outcomes. *Surgical Oncology Insight*, 1(2), 100059. <https://doi.org/10.1016/j.soi.2024.100059>
- Bauer, A. (2023). Radiation Treatment for Breast Cancer. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 103, Issue 1, pp. 187–199). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.08.015>
- Ben-Dror, J., Shalamov, M., & Sonnenblick, A. (2022). The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/genes13060960>
- Boughey, J. C., Ballman, K. V., Hunt, K. K., McCall, L. M., Mittendorf, E. A., Ahrendt, G. M., Wilke, L. G., & Le-Petross, H. T. (2015). Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery: Results from the American college of surgeons oncology group Z1071 Trial (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, 33(30), 3386–3393. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.8401>
- Boughey, J. C., Suman, V. J., Mittendorf, E. A., Ahrendt, G. M., Wilke, L. G., Taback, B., Leitch, A. M., Kuerer, H. M., Bowling, M., Flippo-Morton, T. S., Byrd, D. R., Ollila, D. W., Julian, T. B., McLaughlin, S. A., McCall, L., Symmans, W. F., Le-Petross, H. T., Haffty, B. G., Buchholz, T. A., ... Hunt, K. K. (2013). Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA*, 310(14), 1455–1461. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>

- Brunnicardi, C., Andersen, D., Billiar, T., Dunn, D., Hunt, J., Matthews, J., & Pollock, R. (2020). *Schwartz's Principles of Surgery* (11th ed.). McGrawHill.
- Calderon, A., Guzman, P., & Murphy, J. (2023). Epidemiological Patterns of Common Cancers in Costa Rica: An Overview up to 2020. *Open Journal of Social Sciences*, 11(06), 500–517. <https://doi.org/10.4236/jss.2023.116033>
- Caudle, A. S., Yang, W. T., Krishnamurthy, S., Mittendorf, E. A., Black, D. M., Gilcrease, M. Z., Bedrosian, I., Hobbs, B. P., Desnyder, S. M., Hwang, R. F., Adrada, B. E., Shaitelman, S. F., Chavez-Macgregor, M., Smith, B. D., Candelaria, R. P., Babiera, G. V., Dogan, B. E., Santiago, L., Hunt, K. K., & Kuerer, H. M. (2016). Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *Journal of Clinical Oncology*, 34(10), 1072–1078. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0094>
- Che Bakri, N. A., Kwasnicki, R. M., Khan, N., Ghandour, O., Lee, A., Grant, Y., Dawidziuk, A., Darzi, A., Ashrafian, H., & Leff, D. R. (2023). Impact of Axillary Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Biopsy on Upper Limb Morbidity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Surgery*, 277(4), 572–580. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005671>
- Coles, C. E., Earl, H., Anderson, B. O., Barrios, C. H., Bienz, M., Bliss, J. M., Cameron, D. A., Cardoso, F., Cui, W., Francis, P. A., Jagsi, R., Knaul, F. M., McIntosh, S. A., Phillips, K. A., Radbruch, L., Thompson, M. K., André, F., Abraham, J. E., Bhattacharya, I. S., ... Zikmund-Fisher, B. (2024). The Lancet Breast Cancer Commission. In *The Lancet* (Vol. 403, Issue 10439, pp. 1895–1950). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00747-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00747-5)

- Conejo Murillo, A., & Cascante Campos, Y. (2016). *Análisis epidemiológico de las pacientes con cáncer de mama del servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Calderón Guardia del periodo 1 de enero 2010 al 31 de junio 2015*. Universidad de Costa Rica.
- Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J. P., Wolmark, N., Bonnefoi, H., Cameron, D., Gianni, L., Valagussa, P., Swain, S. M., Prowell, T., Loibl, S., Wickerham, D. L., Bogaerts, J., Baselga, J., Perou, C., Blumenthal, G., Blohmer, J., ... Von Minckwitz, G. (2014). Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*, 384(9938), 164–172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
- Coto, I. (2016). *Evolución clínica y sobrevida de las pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo tratadas con terapia neoadyuvante sistémica en el hospital Calderón Guardia, de enero 2010 al diciembre 2014*. Universidad de Costa Rica.
- Cruz Benitez, L., & Morales Hernández, E. (2014). Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 13(2), 124–133. [www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)
- Cserni, G. (2020). Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time. In *Pathologica* (Vol. 112, Issue 1, pp. 25–41). Pacini Editore S.p.A. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-1-20>
- de Boniface, J., Filtenborg Tvedskov, T., Rydén, L., Szulkin, R., Reimer, T., Kühn, T., Kontos, M., Gentilini, O. D., Olofsson Bagge, R., Sund, M., Lundstedt, D., Appelgren, M., Ahlgren, J., Norenstedt, S., Celebioglu, F., Sackey, H., Scheel Andersen, I., Hoyer, U., Nyman, P. F., ... Christiansen, P. (2024). Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *New England*

*Journal of Medicine*, 390(13), 1163–1175.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2313487>

Di Paola, V., Mazzotta, G., Conti, M., Palma, S., Orsini, F., Mola, L., Ferrara, F., Longo, V., Bufi, E., D'Angelo, A., Panico, C., Clauser, P., Belli, P., & Manfredi, R. (2023). Image-Guided Localization Techniques for Metastatic Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer; What Radiologists Should Know. In *Cancers* (Vol. 15, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).  
<https://doi.org/10.3390/cancers15072130>

Donker, M., Straver, M., & Wesseling, J. (2015). Marking Axillary Lymph Nodes with Radioactive Iodine Seeds for Axillary Staging after Neoadjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer Patients: The MARI Procedure. *Ann Surg*, 26(261), 378–382.  
<https://doi.org/10.1016/j.breastdis.2015.10.006>

Donker, M., van Tienhoven, G., Straver, M. E., Meijnen, P., van de Velde, C. J. H., Mansel, R. E., Cataliotti, L., Westenberg, A. H., Klinkenbijn, J. H. G., Orzalesi, L., Bouma, W. H., van der Mijle, H. C. J., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Veltkamp, S. C., Slaets, L., Duez, N. J., de Graaf, P. W., van Dalen, T., Marinelli, A., ... Rutgers, E. J. T. (2014). Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, 15(12), 1303–1310.  
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7)

Eliyatkin, N., Yalcin, E., Zengel, B., Aktaş, S., & Vardar, E. (2015). Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *Journal of Breast Health*, 11(2), 59–66. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.1669>

Ferrucci, M., Franceschini, G., & Douek, M. (2018). New techniques for sentinel node biopsy in breast cancer. In *Translational Cancer*

*Research* (Vol. 7, pp. S405–S417). AME Publishing Company.  
<https://doi.org/10.21037/tcr.2018.02.07>

Fragomeni, S. M., Sciallis, A., & Jeruss, J. S. (2018). Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. In *Surgical Oncology Clinics of North America* (Vol. 27, Issue 1, pp. 95–120). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.005>

Galimberti, V., Cole, B. F., Zurrída, S., Viale, G., Luini, A., Veronesi, P., Baratella, P., Chifu, C., Sargenti, M., Intra, M., Gentilini, O., Mastropasqua, M. G., Mazzarol, G., Massarut, S., Garbay, J. R., Zgajnar, J., Galatius, H., Recalcati, A., Littlejohn, D., ... Veronesi, U. (2013). Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): A phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, *14*(4), 297–305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4)

Galimberti, V., Ribeiro Fontana, S. K., Maisonneuve, P., Steccanella, F., Vento, A. R., Intra, M., Naninato, P., Caldarella, P., Iorfida, M., Colleoni, M., Viale, G., Grana, C. M., Rotmensz, N., & Luini, A. (2016). Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *European Journal of Surgical Oncology*, *42*(3), 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.11.019>

Galimberti, V., Ribeiro Fontana, S. K., Vicini, E., Morigi, C., Sargenti, M., Corso, G., Magnoni, F., Intra, M., & Veronesi, P. (2023). “This house believes that: Sentinel node biopsy alone is better than TAD after NACT for cN+ patients.” *Breast*, *67*, 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.12.010>

Gentilini, O. D., Botteri, E., Sangalli, C., Galimberti, V., Porpiglia, M., Agresti, R., Luini, A., Viale, G., Cassano, E., Peradze, N., Toesca, A., Massari, G., Sacchini, V., Munzone, E., Leonardi, M. C., Cattadori, F., Di Micco, R., Esposito, E., Sgarella, A., ... Veronesi,

- P. (2023). Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients with Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 9(11), 1557–1564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3759>
- Giuliano, A. E., Hunt, K. K., Ballman, K. V, Beitsch, P. D., Whitworth, P. W., Blumencranz, P. W., Leitch, A. M., Saha, S., Mccall, L. M., & Morrow, M. (2011). Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 305(6), 569–575. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Giuliano, A. E., Kirgan, D. M., Guenther, J. M., & Morton, D. L. (1994). Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer. *ANNALS OF SURGERY*, 220(3), 391–401.
- Gómez-Rázuri, K., Abad-Licham, M., Astigueta, J., & Moreno, J. (2024). Cáncer de mama en el norte del Perú: subtipos moleculares y HER2 low. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 41(1), 62–68. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2024.411.13424>
- Houssami, N., Macaskill, P., Luke Marinovich, M., & Morrow, M. (2014). The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: A meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology*, 21(3), 717–730. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3480-5>
- Hunt, K. K., Suman, V. J., Wingate, H. F., Leitch, A. M., Unzeitig, G., Boughey, J. C., Meric-Bernstam, F., Ellis, M. J., & Olson, J. (2023). Local-Regional Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy: Data from ACOSOG Z1031 (Alliance), a Randomized Phase 2 Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Clinical Stage 2 or 3 Breast Cancer. *Annals of Surgical*

*Oncology*, 30(4), 2111–2118. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12972-5>

Jones, C., & Lancaster, R. (2018). Evolution of Operative Technique for Mastectomy. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 98, Issue 4, pp. 835–844). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.04.003>

Loibl, S., André, F., Bachelot, T., Barrios, C. H., Bergh, J., Burstein, H. J., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Dawood, S., Del Mastro, L., Denkert, C., Fallenberg, E. M., Francis, P. A., & Gamal, H. (2024). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 5 behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology*, 35, 159–182. <https://doi.org/10.1016/j>

Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C., & Curigliano, G. (2021). Breast cancer. In *The Lancet* (Vol. 397, Issue 10286, pp. 1750–1769). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)

Long, Z., Qiu, Y., Long, Z., & Jin, Z. (2025). Epidemiology of breast cancer in Chinese women from 1990 to 2021: a systematic analysis and comparison with the global burden. *BMC Cancer*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13336-w>

Martínez Silva, M., García Chagollán, M., Aguilar Lemarroy, A., Hernández Gutierrez, R., Leal Herrera, Y., Ruiz Tachiquin, M., González Lopez, S., & Jave Suárez, L. (2020). Subtipos moleculares y características clinicopatológicas de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 58(1), s21–s31. <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000112>

Masood, S. (2016). Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. In *Women's Health* (Vol. 12, Issue 5, pp. 480–491). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1745505716677139>

- Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., Kuroi, K., Im, S.-A., Park, B.-W., Kim, S.-B., Yanagita, Y., Ohno, S., Takao, S., Aogi, K., Iwata, H., Jeong, J., Kim, A., Park, K.-H., Sasano, H., ... Toi, M. (2017). Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 376(22), 2147–2159. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612645>
- Mentrasti, G., Cantini, L., Vici, P., D'Ostilio, N., La Verde, N., Chiari, R., Paolucci, V., Crocetti, S., De Filippis, C., Pecci, F., Di Lisa, F. S., Traisci, D., Cona, M. S., Nicolardi, L., Pizzuti, L., Gildetti, S., Oldani, S., Della Mora, A., Bruno Rocchi, M. L., & Berardi, R. (2022). Rising incidence of late stage breast cancer after COVID-19 outbreak. Real-world data from the Italian COVID-DELAY study. *Breast*, 65, 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.007>
- Montagna, G., Mrdutt, M. M., Sun, S. X., Hlavin, C., Diego, E. J., Wong, S. M., Barrio, A. V., van den Bruele, A. B., Cabioglu, N., Sevilimedu, V., Rosenberger, L. H., Hwang, E. S., Ingham, A., Papassotiropoulos, B., Nguyen-Sträuli, B. D., Kurzeder, C., Aybar, D. D., Vorburger, D., Matlac, D. M., ... Weber, W. P. (2024). Omission of Axillary Dissection Following Nodal Downstaging With Neoadjuvant Chemotherapy. *JAMA Oncology*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0578>
- Mulholland, M. W., Collier, F. A., Arbor, A., Lillemoe, K. D., & Austen, T. W. G. (2021). *Greenfield's Surgery Scientific Principles & Practice* (7th ed.). Wolters Kluwer.
- N Krag, U. D., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown ScD, A. M., Harlow, S. P., Costantino DrPH, J. P., Ashikaga, T., Krag, D. N., Anderson, S. J., Julian, T. B., Brown, A. M., Harlow, S. P., Costantino, J. P., Ashikaga, T., Weaver, D. L., Mamounas, E. P., Jalovec, L. M., Frazier, T. G., Dirk Noyes, R., ... Wolmark, N. (2010). National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node

dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Articles Lancet Oncol*, 11, 927–960. <https://doi.org/10.1016/S1470>

Nielsen, S., & Narayan, A. K. (2023). Breast Cancer Screening Modalities, Recommendations, and Novel Imaging Techniques. In *Surgical Clinics of North America* (Vol. 103, Issue 1, pp. 63–82). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.08.004>

Pandit, P., Patil, R., Palwe, V., Gandhe, S., Patil, R., & Nagarkar, R. (2020). Prevalence of Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Single Institutional Experience of 2062 Patients. *European Journal of Breast Health*, 16(1), 39–43. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4997>

Perou, C., Sorlie, T., Eisen, M., Vande Rijn, M., Rees, C., & Pollack, J. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752. [www.stanford.edu/molecularportraits/](http://www.stanford.edu/molecularportraits/)

Rashmi Kumar, N., Schonfeld, R., Gradishar, W. J., Lurie, R. H., Moran, M. S., Abraham, J., Abramson, V., Aft, R., Agnese, D., Allison, K. H., Anderson, B., Bailey, J., Burstein, H. J., Chen, N., Chew, H., Dang, C., Sloan Kettering Cancer Center, M., Elias, A. D., Giordano, S. H., ... Young, J. S. (2025). *NCCN Guidelines Version 3.2025 Breast Cancer*. <https://www.nccn.org/>

Restrepo-Mejía, M., Guarín-García, A. M., Bonilla-Sepúlveda, Ó. A., Rincón-Medina, M., & Biol, L. M. B. A. (2023). Tumor response to neoadjuvant chemotherapy in molecular breast cancer subtypes in Medellín, Colombia. Retrospective cohort study. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 74(2), 143–152. <https://doi.org/10.18597/rcog.3925>

Smith, B. D., Bellon, J. R., Blitzblau, R., Freedman, G., Haffty, B., Hahn, C., Halberg, F., Hoffman, K., Horst, K., Moran, J. M., Patton, C., Perlmutter, J., Warren, L., Whelan, T., Wright, J. L., Jagsi, R., Smith,

- B., Buchholz, T., Fyles, A., ... Zhao, X. (2018). Radiation Therapy for the Whole Breast: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline Conflict of Interest Disclosure Statement Acknowledgements for literature review and administrative support and. In *Practical Radiation Oncology*.
- Sørli, T., Perou, C. M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Thorsen, T., Quist, H., Matese, J. C., Brown, P. O., Botstein, D., & Børresen-Dale, A.-L. (2001). *Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications*. [www.winstat.com](http://www.winstat.com)
- Sosa, L. (2010). Cáncer de mama en el pasado: El arte en la cirugía y la cirugía en el arte. *Revista Argentina de Mastología*, 29(104), 210–219.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R., Laversanne, M., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 1–2. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- van Hemert, A. K. E., van Duijnhoven, F. H., & Vrancken Peeters, M. J. T. F. D. (2023). This house believes that: MARI/TAD is better than sentinel node biopsy after PST for cN+ patients. *Breast*, 71, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.06.011>
- Weber, W. P., Soysal, S. D., Fulco, I., Barandun, M., Babst, D., Kalbermatten, D., Schaefer, D. J., Oertli, D., Kappos, E. A., & Haug, M. (2017). Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. In *European Journal of Surgical Oncology* (Vol. 43, Issue 7, pp. 1236–1243). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.01.006>
- Wiechmann, L., & Friedlander, L. C. (2022). Management of Radiographic Lesions of the Breast. In *Surgical Clinics of North*

*America* (Vol. 102, Issue 6, pp. 1031–1041). W.B. Saunders.  
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2022.06.005>