

CÁNCER DE MAMA

Autora: Gabriela Bofill
Revisado por: Dr. Carvallo

INTRODUCCIÓN

Definición

Al igual que cualquier otro cáncer, el cáncer de mama corresponde al crecimiento descontrolado de las células del tejido mamario, afectando principalmente a mujeres. Sin embargo, los hombres no quedan exentos de esta patología.

Clínicamente suele manifestarse de dos formas; puede ser asintomático (estadios tempranos) o como una masa indolora (estadios más avanzados). En el caso de ser asintomáticos, suelen ser pesquisados mediante una mamografía de *screening*.

Dentro del cáncer de mama lo más frecuente es que se trate de un cáncer hormono dependiente. Histopatológicamente el carcinoma ductal representa la mayoría de los casos, seguido del carcinoma lobulillar.

Epidemiología

A lo largo de los últimos años, la incidencia de este cáncer ha ido en aumento, llegando alcanzar una tasa de 40,9 por 100.000 habitantes según estimaciones del GLOBOCAN 2018. Sin embargo, la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido, especialmente en países desarrollados, gracias a los métodos de *screening* y el tratamiento precoz.

Corresponde a la primera causa de neoplasia en mujeres y la segunda causa de mortalidad a nivel mundial. En Chile, alcanzó una tasa de mortalidad de 15,8 por 100.000 personas para el año 2014.

Etiología

Existen múltiples factores de riesgo que se asocian con el desarrollo del cáncer de mama, de los principales encontramos:

- Sexo femenino
- Mayor edad: 50-55 años
- Factores genéticos: mutaciones de genes específicas en BRCA 1 y 2
- Historia familiar: 2 o más familiares de primer grado con antecedente de cáncer de mama.
- Cáncer mama, ovario o cáncer peritoneal.
- Radioterapia torácica antes de los 30 años.
- Hormonas: terapia reemplazo hormonal, ACO.
- Obesidad / alcohol / tabaco

Lo importante, es considerar que el denominador común a muchos de estos factores es la exposición continua a estrógenos endógenos.

El envejecimiento, es de los factores de riesgo más importantes, dado que es poco común un cáncer de mama en mujeres menores de 25 años.

Por otro lado, las mutaciones genéticas aumentan considerablemente el riesgo si presentan algún familiar de primer grado con antecedente de cáncer de mama, principalmente aquellas BRCA 1 y 2.

Por último, dentro de los factores hormonales la menarquia temprana o menopausia tardía, son factores de riesgo debido a la exposición a estrógenos, al igual que la terapia de reemplazo hormonal.

CLÍNICA

Síntomas y Signos

Es de vital importancia tener presente que este cáncer puede mantenerse asintomático por largo tiempo. Debido a la evolución y crecimiento del tumor, este suele presentarse como una masa a nivel mamario. El dolor mamario es poco frecuente.

Adicionalmente puede ir acompañado de un cambio en la forma y tamaño de la mama, cambios locales como retracción de piel o pezón, engrosamiento de la piel, eritema o sangramientos. En estadios más avanzados (metástasis), puede ir acompañado de una masa palpable axilar, alteraciones cognitivas, fractura patológica o dolor óseo y alteraciones hepáticas.

Examen físico

Lo más importante en este punto es realizar un examen físico dirigido con una evaluación mamaria completa para pesquisar cambios sutiles en el reborde mamario.

Para esto, se debe posicionar al paciente de pie o sentado frente a uno. Dentro de la inspección se debe buscar asimetrías, retracciones, cambios de coloración.

La palpación se realiza con el paciente en decúbito supino con el brazo del lado de la mama que será examinada posicionada por detrás de su cabeza. Se va presionando con los dedos en forma radial hasta completar los cuatro cuadrantes.

Una vez finalizada la palpación de ambas mamas, no se debe olvidar la axila ni fosa supraclavicular. Para esto, uno se debe posicionar frente al paciente, quien debe estar sentado y pedirle que eleve el brazo del mismo lado de la mama examinada hasta nuestro hombro y apoye su mano en este mismo. De esta manera, se logra una palpación más fina, eliminando la tensión otorgado por la musculatura de esta región.

En el caso de pesquisar un nódulo mamario y/o axilar se debe precisar tamaño, características

de sus bordes, consistencia, adherencia a planos profundos y los cambios físicos evidentes (retracción, ulceración, *piel de naranja...*).

EXÁMENES DIAGNÓSTICOS

Frente a cualquier masa mamaria lo principal es diferenciar si se trata de una patología benigna o maligna. Dentro de las causas benignas encontramos fibroadenomas, papiloma intraductal, abscesos y la enfermedad fibroquística.

La patología maligna mamaria incluye diferentes tipos de neoplasias clasificados más adelante.

En este punto, lo más útil para la diferenciación entre una y otra es el estudio de imagen y las características del nódulo al examen físico. Obviamente, sin dejar de lado la presencia de los factores de riesgo previamente mencionados.

Imágenes

La detección precoz es lo más importante, ya que esto asegura un pronóstico más favorable.

Ecografía

La ecografía nos permite en primera instancia diferenciar una lesión sólida de una quística. Además, permite evaluar el tejido mamario en pacientes jóvenes puesto que sus mamas son más densas. Esto limita la visualización en la mamografía, prefiriéndose el uso de ecografía en pacientes jóvenes.

Este examen, además se indica en pacientes que refieren dolor mamario, abscesos mamaros o como guía en procedimientos intervencionales.

Mamografía

La mamografía se recomienda a partir de los 40-50 años, y debe realizarse 1 cada 1 a 2 años.

La Sociedad Americana del cáncer recomienda como método de *screening* que aquellas

personas sin factores de riesgo debiesen realizar un estudio dependiendo de su edad:

- Bajo los 44 años debe ser individualizado.
- Entre 45-54 años: realizar una mamografía cada año.
- Entre los 55- 74 años: podría ser una mamografía cada 1-2 años.
- Sobre los 75 años, no se justificaría realizar *screening*, a menos que la expectativa de vida sea más de 10 años y en ese caso se recomienda realizarla cada 2 años.

La mamografía es un examen principalmente de *screening* que determina la conducta a seguir. Este examen se informa de acuerdo con el "Bi RADS" (Breast imaging report and Database system).

Esta categorización permite llevar a un lenguaje común y más simplificado las lesiones mamarias encontradas.

Bi RADS	Conducta
Grado 0	Examen incompleto. Se requiere de una evaluación complementaria.
Grado 1	Examen negativo. No se encontró ninguna lesión. Se debe continuar con chequeos de rutina.
Grado 2	Hallazgo benigno. Por lo tanto, se debe continuar con el estudio de rutina.
Grado 3	Hallazgo probablemente benigno. Se debe realizar un estudio de control dentro de los 6 meses (repetir mamografía). Probabilidad de malignidad menor al 2%.
Grado 4	Lesión probablemente maligna. Se debe realizar una biopsia de la lesión. Su probabilidad de malignidad va desde un 3 a un 98%.
Grado 5	Lesión con alta probabilidad de malignidad, 95%. Por lo tanto, tomar acciones como si fuera un cáncer.
Grado 6	Lesión maligna. Tiene biopsia confirmatoria previa.

Dentro de las características imagenológicas sugerentes de malignidad encontramos:

- Microcalcificaciones
- Bordes espiculados/irregulares
- Sólido
- Hipo ecogénico

Resonancia Nuclear Magnética

Frente al caso de mujeres con factores de alto riesgo la recomendación es una resonancia magnética y mamografía anual a partir de los 30 años.

Esta recomendación se limita exclusivamente aquellas que tiene un riesgo igual o mayor al 20% de desarrollar esta neoplasia. Dentro de este grupo encontramos:

- Mutación conocida para gen BRCA 1 y/o BRCA2.
- Pariente de primer grado con mutación en genes BRCA 1 y BRCA 2.
- Sometidas a radio terapia torácica entre los 10 – 30 años.

Diagnóstico

El diagnóstico del cáncer se confirma con el estudio histopatológico.

La muestra para la biopsia suele ser mediante una punción percutánea mamaria con aguja fina o biopsia core guiada por ecografía. En el caso de tratarse de lesiones visibles exclusivamente en la mamografía se realiza una biopsia estereotáxica.

La biopsia no solo es importante para la confirmación diagnóstica, sino también para establecer de qué tipo de cáncer se trata. Puesto, que la variedad histológica y las características biomoleculares de este determinan parte del pronóstico y tratamiento.

Etapificación

Para la Etapificación del cáncer se mama se utiliza el sistema de clasificación TNM, el cual permite agrupar a los pacientes y establecer pronostico. Tenemos un significado y subclasificación particular para cada sigla:

T (tumor primario): Estadío clínico del tumor según tamaño.

T	Descripción
TX	No es posible evaluar el tumor primario.
Tis	Carcinoma In situ.
T1	Tumor < 20 mm
T2	Tumor > 20 mm, <50 mm
T3	Tumor > 50 mm
T4	Tumor de cualquier tamaño, pero con extensión hacia la piel o pared pectoral.
T0	No hay tumor primario.

N (linfonodos): El compromiso de linfonodos regionales es uno de los principales factores influyentes en el pronóstico del cáncer.

Dentro de los linfonodos regionales se incluyen los axilares ipsilaterales, supraclaviculares, internos e intramamarios. Mientras que los linfonodos cervicales, axilares contralaterales son clasificados como metástasis.

cN	Descripción
cNX	No es posible evaluar el linfonodo regional.
cN0	Linfonodo regional sin metástasis.
cN0 mi	Presenta células aisladas
cN1	Metástasis en 1-3 linfonodos axilares ipsilaterales.
cN1 mi	Presencia de micro metástasis (presencia de 200 células, tamaño > 0.2 mm pero, < 2 mm)
cN2	Presencia de metástasis ipsilateral en 4-9 linfonodos
cN3	Presencia de metástasis en 10 o más linfonodos

M (metástasis): el estudio de metástasis suele incluir TAC de tórax, TAC abdomen-pelvis y cintigrama óseo.

M	Descripción
MX	No es posible evaluar el compromiso a distancia.
M0	No hay evidencia de metástasis clínica ni radiológica.
M1	Hay metástasis a distancia > 0,2 mm.

Una vez establecidas estas categorías se debe clasificar el estadío tumoral según TNM:

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0 o T1	N1 mi	M0
IIA	T0 o T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0, T1 o T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N0, N1 o N2	M0
III C	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

MANEJO

Clasificación

Un aspecto de suma importancia para el manejo y tratamiento posterior de una paciente con cáncer de mama es identificar el subtipo histopatológico y la presencia de marcadores biomoleculares y receptores hormonales. Estos, determinan el tratamiento más apropiado para cada tipo de cáncer.

Dentro de los subtipos histopatológicos encontramos:

- Ductal
- Lobulillar
- Medular
- Mucinoso
- Papilar

- Indiferenciado

Siendo los dos primeros los más frecuentes: carcinoma ductal y carcinoma lobulillar.

El segundo aspecto importante es identificar la presencia de receptores hormonales.

Si se trata de una neoplasia con receptores hormonales positivos, implica que dicho cáncer tiene receptores para estrógeno y/o progesterona.

Adicionalmente, se debe establecer la presencia o no, de mutación para el gen ERBB 2. Este es un protooncogén que tiene como producto proteico un receptor con actividad tirosin-kinasa conocido como HER 2.

El ERBB 2 se encuentra en la superficie de las células mamarias controlando su crecimiento. Por lo tanto, una sobre expresión de este gen se asocia a procesos tumorales, determinando un peor pronóstico y una alternativa diferente para el tratamiento.

La determinación de la expresión de esta proteína HER 2 se realiza mediante inmunohistoquímica y FISH para así cuantificar la proteína formada e identificar el número de copias del gen que poseen las células tumorales.

Esta identificación biomolecular, permite dividir el cáncer de mama en 3 grandes grupos.

Tenemos neoplasias con receptores hormonales positivos independiente del HER 2. En segundo lugar, están los HER 2 positivos, pero sin receptores hormonales. Por último, están las neoplasias triples negativas, es decir no presentan receptores hormonales, ni HER 2.

Dentro del primer grupo (receptores hormonales (+) y HER 2 (-), existe una subdivisión:

- Luminal A: presenta receptores para Estrógeno y/o Progesterona, pero HER 2 (-).
- Re y Rp intensos con Ki-67 bajo.
- Luminal B: presenta receptores hormonales para Estrógeno y/o Progesterona, con HER 2 (+)

- Re y Rp variable en % con Ki-67 bajo.

Existen exámenes de biología molecular como el MammaPrint y Oncotype dx, entre otros, que permiten definir el riesgo de la paciente y de esa forma predecir la utilidad de la quimioterapia. Sin embargo, son escasamente utilizados por su alto costo económico.

Esta clasificación permite establecer a grandes rasgos un manejo y pronóstico diferente para cada uno de estos tipos de cáncer.

Además, deben identificarse los factores pronósticos, ya que implican una conducta más activa. Dentro de estos encontramos:

- Menor edad: menores de 35 años es un factor protector.
- Tamaño tumoral
- Número de linfonodos.
- Metástasis a distancia.
- Presencia de receptores hormonales: mejor pronóstico.
- ERB 2: mal pronóstico
- Expresión de Ki 67: mal pronóstico.

Tratamiento

Como se mencionó previamente, el tratamiento depende principalmente de las características de la neoplasia, además del estadio en el que se encuentre.

El manejo general comprende un tratamiento local con cirugía (radical o conservadora) y radioterapia, asociado a un tratamiento sistémico con hormonoterapia y/o quimioterapia.

Cirugía Radical y Conservadora

Es el pilar del tratamiento. Corresponde a la primera línea de tratamiento, ya que, en casos de neoplasias tempranas, está sería suficiente para curar el cáncer.

El objetivo es realizar una extirpación completa del tumor, logrando márgenes negativos.

La cirugía conservadora tiene cabida en la medida que se trata de un tumor en estadio I o II, sin compromiso axilar. Y debe ir asociada de radioterapia. Si existe contraindicación para

esta última, no se debe realizar una cirugía conservadora. En ese caso la indicación es cirugía radical.

La cirugía radical consiste en la extirpación completa de la mama en conjunto con linfonodos axilares.

En estos casos, es ideal considerar una reconstrucción mamaria la cual puede realizarse de manera inmediata o diferida.

Radioterapia

La radioterapia tiene como objetivo principal reducir la tasa de recurrencias regionales. Por lo tanto, siempre debe ir asociada a la cirugía. No es un tratamiento por sí solo.

Siempre se indica al realizar tratamiento con cirugía conservadora y como adyuvancia posterior a la cirugía radical en tumores mayores a 5 cm o cuando hay compromiso axilar.

Hormonoterapia

La hormonoterapia es un tratamiento sistémico que tiene como fin reducir el crecimiento y avance tumoral, mediante la inhibición de los receptores hormonales del tumor. Por lo tanto, solo tiene utilidad en la medida que la neoplasia exprese receptores hormonales. Esto es posible mediante 2 mecanismos:

- **Tratamientos competitivos:** anti-estrógenos. Dentro de estos, el principal encontramos:
 - o Tamoxifeno: bloquea los receptores para estrógeno, frenando el ciclo celular de la célula neoplásica. Es la principal indicación en un carcinoma lobulillar in situ (CLIS).
- **Tratamiento con inhibidores de la síntesis de aromatasas (IA):** estos bloquean la conversión de andrógenos en estrógenos. Tienen como inconveniente que no pueden utilizarse en mujeres premenopáusicas a no ser que se realice un bloqueo hormonal total.

- Bloqueo hormonal total con análogos de GhRh y Tamoxifeno o IA.

Quimioterapia

Se indica en cánceres triples negativos y HER 2 positivo de más de 0.5cms. Es tumores luminales dependerá del riesgo, es menos útil en Luminales A y suele indicarse en tumores mayores a 2 cm de riesgo y con axila positiva.

Otra de sus indicaciones es como terapia neoadyuvante para reducir el tamaño tumoral y así, realizar una cirugía conservadora de ser posible.

El tratamiento para cada uno de los distintos tipos de neoplasias mamarias se establece principalmente en base a los marcadores tumorales:

- **Luminal A:** lo principal es hormonoterapia. En el caso de ser un cáncer más avanzado, se asocia a quimioterapia.
- **Luminal B:** en este caso, se prefiere quimioterapia, la cual puede ir asociada a hormonoterapia, sobre todo si se trata de un tumor mayor a 1 cm.
- **HER 2 (+) independiente de receptores hormonales:** es muy agresivo. Tiene una mayor sensibilidad frente a quimioterapia. Lo principal en estos casos es utilizar Trastuzumab. Este es un anticuerpo monoclonal que inhibe la proliferación celular en aquellas células que sobreexpresan HER 2. Se utiliza en tumores de más de 0.5cms
- **Triple Negativo:** tiene mal pronóstico, ya que suele tener un mayor tamaño al momento del diagnóstico, alto grado histológico, mayor tasa de compromiso axilar, mayor tasa de recaída, mayor tasa de metástasis cerebrales y menor supervivencia. Se trata con quimioterapia, ya es bastante sensible a esta. Se utiliza

en tumores de más de 0.5 cms, menos de ello es resulta controversial

- **Cáncer Metastásico:** se establece como incurable. El tratamiento está orientado a mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida. Es de carácter paliativo.

COMPLICACIONES

Pronóstico

El pronóstico del cáncer de mama depende de varios factores, siendo la biología molecular (triple negativo, por ejemplo) y la etapa los factores más importantes. A menor etapificación mayor sobrevida.

Por último, la presencia de compromiso ganglionar supone mayor probabilidad de compromiso a distancia. Este punto es clave, dado que determina menor sobrevida y mayor probabilidad de recurrencia.

Sobrevida a cinco años según estadio del cáncer.

Etapas	Sobrevida a 5 años
0	99%
I	99%
II	93%
III	72%
IV	22%

Complicaciones

El principal problema es la diseminación. Esta no es una complicación, sino más bien la progresión natural de la enfermedad sin tratamiento. Dentro de las metástasis más frecuentes encontramos:

- Metástasis hepática
- Metástasis cerebral
- Metástasis ósea
- Metástasis pleural
- Linfangitis carcinomatosa

Cualquiera de esta presentará síntomas y signos propios. Uno de los principales

problemas de las metástasis pleurales es el desarrollo de derrame pleural maligno.

RESUMEN

El cáncer de mama es una patología cada vez más frecuente, pero con una mortalidad cada vez menor debido a las técnicas de detección precoz y el tratamiento adecuado en etapas tempranas.

Es cáncer de mayor frecuencia en mujeres y la segunda causa de mortalidad en ellas.

El síntoma más frecuente es una masa mamaria palpable. Sin embargo, suele ser pesquisado en etapas más tempranas, cuando aún es asintomático, gracias al método de screening: la mamografía.

Esto es clave en el pronóstico de esta neoplasia, dado que un diagnóstico y tratamiento precoz tiene un impacto demostrado en la disminución de la mortalidad.

Se debe tener en cuenta siempre que el tratamiento y pronóstico, depende no solo del diagnóstico precoz, sino también del sub- tipo histológico de la neoplasia. Por lo mismo, es de suma importancia identificar la presencia de receptores hormonales,

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 45 años, quien acude por presentar un "poroto" indoloro en mama izquierda hace un mes.

Examen físico:

Mama izquierda: se palpa un nódulo de 3 cm, en cuadrante inferior externo, de consistencia pétreo, bordes netos, fijo, adherido a la pared torácica.

Mama derecha: sin hallazgos.

No se palpan adenopatías en región axilar, ni supraclavicular.

Ecografía mamaria: muestra una lesión vascular de 3 cm de diámetro anteroposterior en región inferior externa de mama izquierda.

Biopsia: se realiza biopsia percutánea con aguja fina en mama izquierda la cual muestra la presencia de carcinoma lobulillar invasivo.

TAC tórax: no muestra alteraciones pleurales.

TAC abdomen y pelvis: no se observan adenopatías intrabdominales ni liquido libre en la cavidad abdominal. Hígado de tamaño y aspecto normal, sin alteraciones.

Se establece el diagnóstico de carcinoma lobulillar invasor estadio IIA.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles serían los factores de riesgo mas importantes en el desarrollo del cáncer de mama?
2. ¿Qué manifestaciones clínicas espera encontrar en el examen físico?
3. ¿Cuál sería el principal motivo de consulta de una paciente con cáncer de mama?
4. ¿Por qué es importante identificar el subtipo de neoplasia? ¿Cuál de todos es el de peor pronóstico?
5. ¿Qué indicación le daría a una mujer de 45 años con Bi RADS 3?
6. ¿Qué sugerencia le haría a una paciente de 35 años con antecedente familiar de cáncer mamario y presencia de mutación en gen BRCA 1?

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer de Mama. 2015 [Citado 10 Dic 2018]; Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaMama.pdf>

2. Ministerio Salud. Guía Protocolo 2018. [Citado 10 Dic 2018]; Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/03/Protocolo-C%C3%A1ncer-de-mama.pdf>

3. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Recomendaciones para la detección temprana del cáncer de seno. [Internet]. 9 octubre, 2017. [citado 10 diciembre 2018]; Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/guias-de-la-sociedad-americana-contra-el-cancer-para-la-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno.html>

4. Sociedad Americana Contra el Cáncer. Tasa de supervivencia del cáncer de seno. [Internet]. 20 diciembre 2017 [citado 10 diciembre 2018]; disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tasas-de-supervivencia-del-cancer-de-seno.html>

5. Esserman L, Joe B. Clinical features, diagnosis and staging of newly diagnoses breast cancer. UpToDate [Internet]. 2Febrero 2017. [Citado 10 diciembre 2018]. Disponible en: https://www.uptodate-com.uandes.idm.oclc.org/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer?search=Clinical%20features,%20diagnosis%20and%20staging%20of%20newly%20diagnoses%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

6. Venkataraman S, Slanetz P. Breast imaging for cancer screening: Mammography and ultrasonography. UpToDate. [Internet] 26 noviembre 2018. [Citado 9 diciembre 2018]. Disponible en: https://www.uptodate-com.uandes.idm.oclc.org/contents/breast-imaging-for-cancer-screening-mammography-and-ultrasonography?search=Breast%20imaging%20for%20cancer%20screening:%20Mammography%20and%20ultrasonography&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

7. Elmore J, Screening for breast cancer: Strategies and recommendations. UpToDate. [Internet] 26 octubre 2018. [citado 9 diciembre 2018] Disponible en: https://www-uptodate-com.uandes.idm.oclc.org/contents/screening-for-breast-cancer-strategies-and-recommendations?search=Screening%20for%20breast%20cancer:%20Strategies%20and%20recommendations&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

8. Burstein H. Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging classification for breast cancer. UpToDate. [Internet] 14 marzo 2018. [citado el 9 diciembre 2018]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.uandes.idm.oclc.org/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-for-breast-cancer?search=Tumor,%20Node,%20Metastasis%20\(TNM\)%20staging%20classification%20for%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.uandes.idm.oclc.org/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-classification-for-breast-cancer?search=Tumor,%20Node,%20Metastasis%20(TNM)%20staging%20classification%20for%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

9. Spañaño J, Breast Cancer Treatment Protocols. Medscape J Med [Internet] 15 febrero 2018. [citado 11 diciembre 2018]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2006464-overview>