



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MU
JER

**“ACTIVIDAD DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 EN PACIENTES CON
CANCER DE MAMA UN ESTUDIO PILOTO”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

LUIS ANTONIO ESTRADA SALAZAR

ASESORES:

DR. JOSÉ RUBÉN GARCÍA SÁNCHEZ

DR. OSCAR ABEL SERRANO CASTRO

CIUDAD DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DR BENJAMIN OROZCO ZUÑIGA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DRA. ROSALBA GARDUÑO ZARAZUA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

DR. OSCAR ABEL SERRANO CASTRO
ASESOR

DR. JOSÉ RUBÉN GARCÍA SÁNCHEZ
ASESOR

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la mujer de la Ciudad de México y en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, laboratorio de oncología molecular bajo la Dirección del Dr. José Rubén García Sánchez.

“La ciencia, muchacho, ésta hecha de errores, pero de errores útiles de cometer, pues poco a poco, conduce a la verdad”

- Julio Verne

Agradecimientos

A Dios desde como yo lo concibo, por guiarme durante toda mi especialidad dándome fuerza, entendimiento.

A mis padres Carmen y Aristeo por haberme enseñado el valor de la vida, así como preservarla y cuidarla, quienes me han guiado y apoyado a lo largo de toda mi carrera como médico y de quines sin su apoyo no habría podido lograr terminar esta meta . A ti papá por enseñarme a no rendirme a ser dedicado y amar lo que hago, el ayudar a los demás. A ti mamá por enseñarme la disciplina, la constancia y el amor a la medicina.

A todos y cada uno de los miembros de mi familia por apoyarme, a mi Madrina Águeda quien fue piedra angular para iniciar este camino, Tía Gloria por todo el apoyo mostrado durante mi carrera y durante mi especialidad que nunca podre pagar, mi padrino Jose Luis Por todo el apoyo y formación militar que me paso, a mi Tía Rosa y toda su familia por todo el apoyo y conocimiento brindado así como a mi abuela adoptiva Margarita. Y a todos mis tíos.

A mis primos Oscar, Roció, Miriam, Judith, José, Diego, Gio, Margarita, Pablo, Tlauri, Antonio, Fernando por siempre estar ahí y de quienes siempre me apoye. A mi novia Viridiana por todo el apoyo y comprensión durante la residencia.

A todos mis maestros del Hospital de la Mujer sobre todo en el área Toco quirúrgica, Ginecología, Oncología, embarazo de alto riesgo y durante las guardias en los respectivos turnos por todo el adiestramiento quirúrgico y de conocimientos.

A el Dr. Rubén y la Ivonne por toda la formación en investigación desde el tercer semestre de la carrera, en el servicio social y ahora en la especialidad de quienes e aprendido el amor por la ciencia y quien me enseñó que todo resultado es nuevo conocimiento y quienes han complementado mi formación como médico.

A mis maestros de Oncología que me apoyaron con la toma de muestras Dr. Gutiérrez, Dr. Ibáñez, Dr. Sánchez , Dr. Zarate y de quienes aprendido más sobre oncología.

A todos y cada uno de mis 15 hermanos de la residencia por todo el apoyo en estos casi 4 años y en especial a Dino quien me enseñó a nunca rendirme y apasionarme por lo que hago.

A todas las pacientes con cáncer, quienes viven una lucha día a día.

INDICE

I Marco teórico	10
1. Introducción	10
1.1 Epidemiología	10
1.2 Factores de riesgo	11
1.2.1 Iatrógenos	11
1.2.2 Biológicos	12
1.2.3 Reproductivos	12
1.2.4 Relacionados con el estilo de vida	12
1.3 Manifestaciones clínicas y diagnosticas.....	13
1.4 Subtipos de cáncer de mama y grado histológico.....	14
1.5 Caracterización molecular del cáncer de mama y su correlación histopatológica	15
1.6 Estadificación	17
1.7 Tratamiento de cáncer de mama	18
1.8 Cáncer de mama y péptido similar a glucagón (GLP-1)	20
1.9 GLP-1 y Dipeptidil Peptiasa 4 (DPP-4)	21
2. Antecedentes.....	22
II. Planteamiento del problema	24
III. Justificación	25
IV. Objetivos.....	26
5.1. Objetivo General	26
5.2. Objetivos Particulares	26
V. Hipótesis	27
VI. Material y Métodos.....	28
6.1. Tipo de Estudio	28
6.2. Ubicación Temporal y Espacial	28
6.3. Criterios de Selección de la Muestra	28
6.4 Muestras Biológicas	30
6.5 Medición de Actividad de Dipeptidil Peptiasa 4 (DPP4)	30
6.6 Variables	31

INDICE

VII. Resultados	33
VIII. Discusión.....	37
XI. Conclusiones.....	38
X. Bibliografía	39
XI. Anexos	43
11.1. Anexo No. 1.Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario infiltrante	43

RESUMEN

Introducción. Las estadísticas mundiales sobre el cáncer muestran que el cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la principal causa de muerte en mujeres, representa el 15% de mortalidad por cáncer. **Objetivo.** Evaluar la asociación que presenta la actividad de DPP4 con parámetros clínicos en pacientes con cáncer de mama.

Material y métodos. Ensayo clínico experimental, analítico observacional, realizado en el Hospital de la mujer y analizado en el laboratorio de oncología molecular en la sección de postgrado e investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico nacional. **Resultados.** Se obtuvo una muestra de 20 pacientes 14 con cáncer de mama, 6 con otra patología mamaria. El grupo de pacientes sin cáncer de mama fue aproximadamente en promedio 27 años más joven. Referente al IMC el grupo con cáncer de mama se presentaron con obesidad grado 1, mientras que el grupo sin cáncer de mama fue normo peso. Con respecto al número de gestas, menarca y consumo de tabaco ambos grupos fueron similares. Interesantemente, el 37% de las pacientes con cáncer de mama fueron diabéticas no observándose esta patología en el grupo de pacientes sin cáncer de mama. Se observo mayor actividad de la enzima DPP4 en el grupo de cáncer con mama.

Conclusion. En este trabajo se mostro la relación de los factores de riesgo con el cáncer de mama, los parámetros clínicos como el IMC y antecedentes metabólicos como los que presento el grupo con cáncer de mama son de vital importancia para la evaluación y seguimiento de las pacientes con la patología oncológica. DPP4 al presentar mayor actividad en el grupo de cáncer y disminuir GLP-1 resta la actividad anticancerígena que confiere esta, este estudio piloto mostro incremento de DPP4 en el grupo de pacientes con cáncer. Se necesita de un mayor número de pacientes para obtener mayor información estadísticamente significativa así como diferentes grupos histológicos para saber mejor el comportamiento de GLP-1 y DPP4.

Palabras clave: Cáncer de mama, índice de masa corporal, factores genéticos, factores hormonales, DPP4, enzimas.

I. MARCO TEORICO

1.Introducción

Las estadísticas mundiales sobre el cáncer muestran que el cáncer de mama es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia y la principal causa de muerte en mujeres. El cáncer de mama representa el 24.2% del total de los nuevos casos a nivel mundial, prevalencia del 30.1% y el 15% de mortalidad por cáncer.

Tan solo en Estados Unidos, 234,087 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama en el 2018, representando el 23.8% de todos los canceres en mujeres y generando 71,116 muertes por esta patología (24.4% de todas las muertes por cáncer en mujeres)¹. Como se puede observar el cáncer de mama es un problema de salud pública en países desarrollados y es la causa principal de muerte por cáncer en mujeres en países económicamente en desarrollo².

1.1 Epidemiología

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente con una prevalencia del 30.1% del total de cáncer en el mundo^{2,3} y es la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna. Se estima que en el año 2018 se diagnosticaron cerca 2,088,849 de nuevos casos a nivel mundial (24.2% de todos los canceres) y fallecieron 626,679 mujeres en el mundo (15% del total de muertes por cáncer). Es importante hacer notar que el 45% de todos los casos reportados de cáncer de mama se presentan en países de bajos o de medianos recursos y el 55% del total de las muertes por esta patología también ocurren en estos países⁴.

En América, el cáncer de mama es el más común y es la segunda causa de muerte por neoplasias. Tan solo, cada año se detectan en la región más de 462,000 casos nuevos y cerca de 100,000 muertes por esta patología.

En las mujeres de América Latina y el Caribe, el cáncer de mama supone el 25.2% de los nuevos casos y el 15.1% de las muertes por cáncer como se observa en la figura 1. De manera similar, en mujeres de Estados Unidos y Canadá, el 24% son nuevos casos y el 14% de las muertes por cáncer son debidas a cáncer de mama⁵

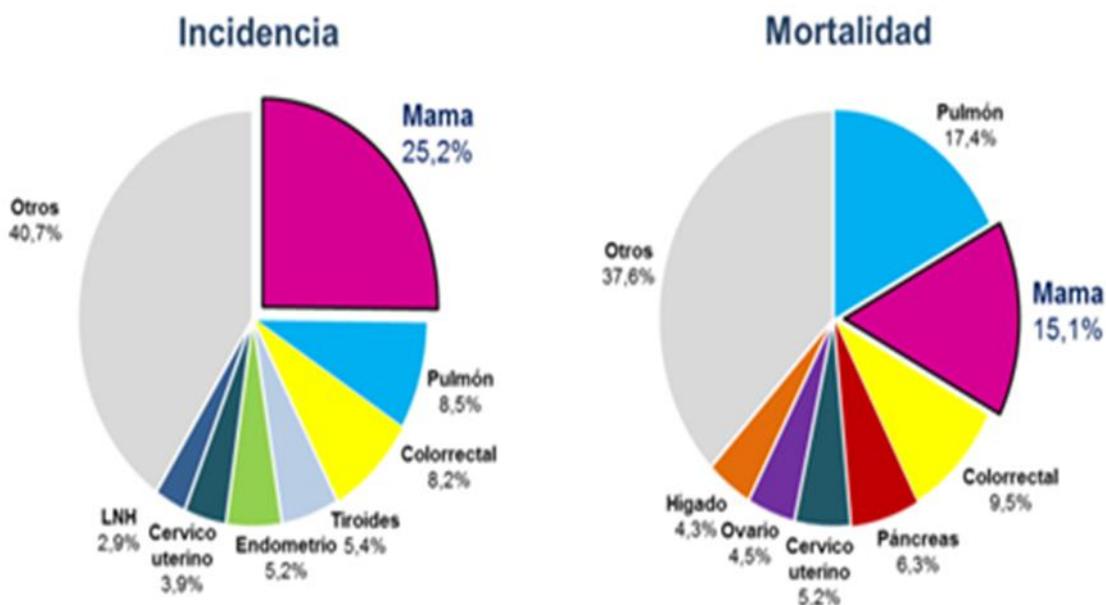


Figura1. Incidencia y de mortalidad por cáncer de mama en las Américas.
 GLOBAL CANCER OBSERVATORY 2018 – CANCER TODAY AMERICA gco.iarc.fr

Las estadísticas de esta enfermedad no son alentadoras ya que para el año 2030 se espera un aumento del cáncer de mama en las Américas, con 572,000 nuevos casos y unas 130,000 muertes. Este aumento en los casos y las muertes en América Latina y el Caribe serán el doble que en los Estados Unidos y Canadá⁵.

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas (Figura 2). Acorde al reporte del Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud la incidencia se incrementó entre el año 2000 y 2013 de 10.76 a 26.1 casos por 100,000 habitantes en mujeres mayores de 25 años, estimando un incremento de 23,873 nuevos casos en 2013⁴.

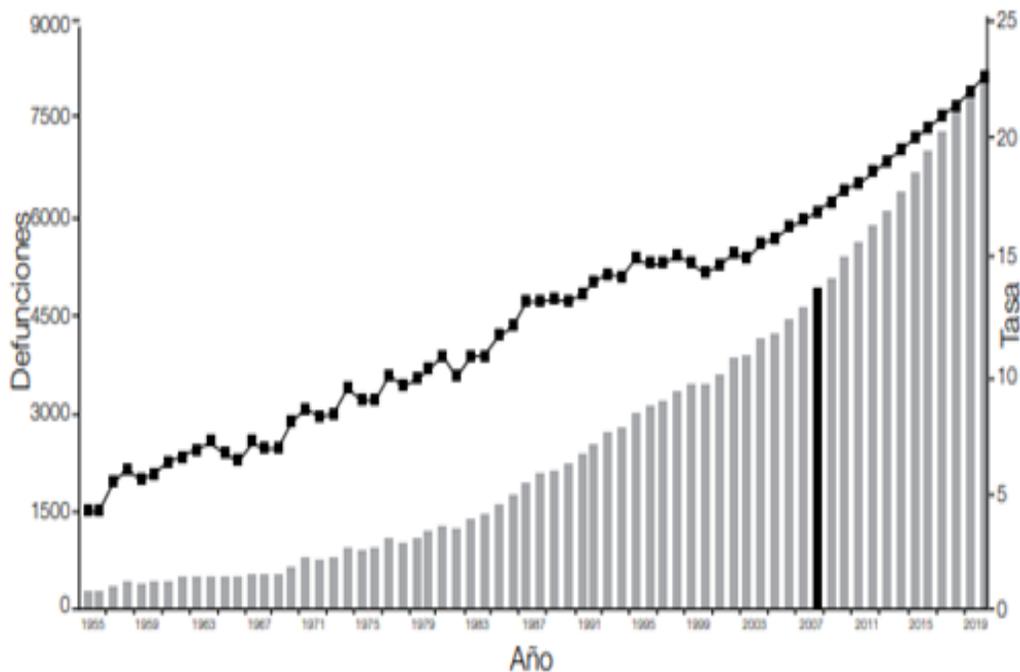


Figura 2. Tendencia de la mortalidad y número de casos por cáncer de mama en México, 1955-2007 y proyección 2008-2020. *Tasa cruda por 100,000 mujeres de 25 años y más.

Fuente: Bases de Datos OMS, INEGI, SSA. 1955-2007.

1.2 Factores de riesgo

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial donde un gran número de factores se han relacionado con la ocurrencia de esta patología⁶⁻¹².

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama se mencionan a continuación.

1.2.1 Iatrógenos

Exposición a radiación ionizante terapéutica torácica, principalmente durante el desarrollo o el crecimiento.

1.2.2 Biológicos

- ✓ Sexo femenino.
- ✓ Edad (a mayor edad, mayor riesgo).
- ✓ Historia personal o familiar de cáncer de mama (en familiares de primer grado).
- ✓ Antecedentes de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada y carcinoma lobulillar in situ.
- ✓ Vida menstrual mayor de 40 años (menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- ✓ Densidad mamaria.
- ✓ Ser portador/a de mutaciones en genes de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA1/BRCA2, TP53 y CHEK2).

1.2.3 Reproductivos

- ✓ Nuligesta.
- ✓ No lactar.
- ✓ Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- ✓ Terapia hormonal con estrógeno y progesterona combinados en la perimenopausia o postmenopausia por más de cinco años.

1.2.4 Relacionados con el estilo de vida

- ✓ Obesidad.
- ✓ Sedentarismo.
- ✓ Consumo de alcohol.
- ✓ Tabaquismo.

1.3 Manifestaciones clínicas y diagnósticas

Las manifestaciones clínicas son variables y oscilan desde la enfermedad subclínica, solo detectable por imagen, hasta la enfermedad avanzada, como el carcinoma inflamatorio. El cáncer de mama se puede presentar como un tumor palpable, no doloroso y hasta 30% se asocia adenopatías metastásicas palpables. Los tumores localmente avanzados pueden producir cambios en la piel como retracción, piel de naranja y ulceración; en estos casos son más frecuentes las adenopatías regionales y metástasis.

El diagnóstico suele establecerse mediante un interrogatorio exhaustivo, un examen físico minucioso, estudios de imagen y biopsia de la lesión.

Estudios de tamizaje⁴

- ✓ Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (7 días después de terminada la menstruación).
- ✓ Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años.
- ✓ Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.
- ✓ El ultrasonido mamario (estudio de elección) en mujeres menores de 35 años con patología mamaria.
- ✓ Actualmente el uso de la mastografía de detección unida al ultrasonido en mujeres con mama densa mejora la detección de lesiones tempranas de 61.5% a 83.5%

La mastografía es hasta ahora el mejor método de detección para el cáncer mamario. Esta prueba de tamizaje puede detectar tumores antes de que sean palpables. En mujeres mayores de 50 años, la mastografía con una exploración física adecuada es efectiva para detectar el cáncer en estadio temprano, esto ha tomado relevancia debido a que este procedimiento se ha asociado con una reducción en la mortalidad de 15% al 23% y se piensa que tiene una sensibilidad diagnóstica del 70% a 75%; sin embargo, es importante tener en cuenta que el 10% de los tumores pueden ser ocultos mastográficamente. La sensibilidad de la mastografía está relacionada con la densidad del tejido mamario: en mamas grasas la sensibilidad alcanza 100% en contraste con mamas densas donde la sensibilidad es solo de 45%. El ultrasonido se ha convertido en un complemento esencial, no solo para diferenciar masas quísticas sólidas, sino también para caracterizar lesiones

benignas de malignas. Asimismo, este método diagnóstico resulta útil en la identificación de lesiones malignas de mamas densas, especialmente en mujeres menores de 40 años¹³.

1.4 Subtipos de cáncer de mama y grado histológico

Existen diferentes variedades de carcinoma invasor de la mama siendo el 85% carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico y 5 al 10% carcinoma lobulillar infiltrante. Los carcinomas histológicamente reconocidos de buen pronóstico son: el carcinoma tubular, mucinoso, cribiforme, apocrino, secretor, papilar y adenoideo-quístico. El carcinoma medular, pese a su alto grado histológico, presenta mejor comportamiento que el carcinoma ductal infiltrante. El carcinoma lobulillar pleomórfico, metaplásico y micropapilar son considerados tumores de alto grado con mal pronóstico¹⁴. Es importante hacer notar que el grado histológico y nuclear brinda información sobre el pronóstico. El grado nuclear es establecido utilizando el sistema Scarff-Bloom-Richardson. Este sistema clasifica al carcinoma ductal en tres categorías histológicas, dependiendo del grado de formación glandular/tubular, pleomorfismo celular y número de mitosis por campo en alto poder. Cada una de estas categorías es asignada con un puntaje de 1-3 en donde 1 representa los hallazgos más favorables y 3 los menos favorables¹⁴.

De acuerdo con la organización Mundial de la salud (OMS) los carcinomas mamarios pueden ser clasificados histopatológicamente como se muestra en seguida (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de cáncer de mama de acuerdo la OMS.

In Situ	Invasor	otros
<ul style="list-style-type: none"> - Ductal - Lobulillar 	<ul style="list-style-type: none"> - Ductal - Lobulillar - Tubular - Medular - Mucinoso - Secretor - Papilar - Adenoideo 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Paget

	<ul style="list-style-type: none"> - Quístico - Metaplásico - Apócrino 	
--	---	--

Es importante hacer notar, que en esta clasificación en caso de observarse histologías combinadas se debe especificar el porcentaje de cada una de ellas.
NOM – 041 – SSA2 – 2002

1.5 Caracterización molecular del cáncer de mama y su correlación histopatológica

El cáncer de mama es una de las neoplasias epitelial más estudiada por técnicas moleculares, lo cual ha permitido establecer una clasificación por microarreglos de ADN. Actualmente existen dos formas de ser evaluado, la primera es a través de la prueba Oncotype Dx, que consiste en evaluar la expresión de 21 genes en bloques de parafina y asignar un puntaje de riesgo¹⁴.

El segundo método es la prueba de Mamaprint, la cual evalúa la expresión de 70 genes en tejido fresco, y de acuerdo con su expresión, clasifica en dos grupos: bajo y alto riesgo y de una manera independiente a la expresión hormonal. El primer grupo se beneficia sólo de terapia endocrina y el segundo de quimioterapia combinada con terapia endocrina.

Hablando de la caracterización del cáncer de mama, podemos mencionar que existen cuatro subtipos de cáncer de mama que determinan el enfoque de tratamiento: tumores triple negativos los cuales carecen de la expresión de receptores a estrógeno (RE(-)), receptores a progesterona (PR(-)) y receptores al receptor del factor epidérmico humano HER-2(-). La carencia de estos receptores determina la prescripción de una quimioterapia. Por otro lado, tumores HER2(+) independientemente del estado de RE, esta indicada una inmunoterapia anti-HER2 en combinación con quimioterapia.

Para los tipos de cáncer de mama ER(+) el tratamiento se enfoca en la terapia endocrina, de hecho, en muchos de estos pacientes se omite la quimioterapia.

La presencia de RE, PR y HER2 se determina por inmunohistoquímica (IHQ), además, los tumores también son caracterizados por grado y fracción proliferativa (más comúnmente

evaluada por Ki-67 por IHQ) factores que pueden afectar la recomendación de la quimioterapia en tumores ER positivos¹⁴.

Dependiendo del estado de estos receptores los tumores a menudo se clasifican como luminal A o luminal B. Los tumores luminal tipo A son típicamente de bajo grado, fuertemente RE/PR positivos, HER2 negativo y presentan baja fracción proliferativa. Los tumores luminal B son ER+ positivos, pero pueden tener grados variables de expresión de RE/PR y presentan una mayor fracción proliferativa. Estas clasificaciones están basadas en la rutina histopatológica clínicamente valiosa y que es empleada para decidir el tratamiento adyuvante. Es importante resaltar que la clasificación o Ki-67 se utiliza para distinguir entre el luminal A y B¹⁴. Sin embargo, cuando esté disponible, la expresión génica las pruebas son preferibles a la patología estándar, sirviendo como marcadores de pronóstico en el contexto del tratamiento adyuvante, terapia endocrina; en cánceres de mama con ganglios negativos con bajo riesgo, con un excelente pronóstico que no justifica la quimioterapia.

En población mexicana, la frecuencia promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%. En la tabla 2 se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este consenso⁴.

Tabla 2. Subtipos moleculares de cáncer de mama

Subtipo de acuerdo al Consenso de Colima 2015	Aproximación por inmunohistoquímica
Luminal A	RE +, RP > 20%, Ki67 < 20% GH* 1 o 2, y HER-2 -
Luminal B	RE +, RP < 20%, Ki67 > 20% GH* 3 y HER-2 + o -
HER-2	HER-2 +, RE y RP -
Triple negativo	RE -, RP - y HER-2 -

*GH grado histológico

Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario- Estudio histopatológico. Octava revisión Colima 2019.

1.6 Estadificación

El sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) establece una estrategia para agrupar a los pacientes según el pronóstico. Las decisiones terapéuticas se formulan, de acuerdo con las categorías de clasificación, pero principalmente de acuerdo con las siguientes características: T (tumor), N (estado ganglionar), M (metástasis) (Tabla3), se deberán también incluir factores biológicos determinados por inmunohistoquímica (RE, RP y HER2) y los resultados de pruebas genómicas (Oncotype Dx u otras) para categorizar con mayor precisión los grupos de riesgo. Es importante mencionar que se eliminó el carcinoma lobulillar in situ, debido a que no corresponde a una lesión maligna y sólo es un marcador de riesgo¹⁵.

Tabla 3. Clasificación TNM

Estadificación

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.7 Tratamiento de cáncer de mama

El tratamiento del cáncer mamario requiere de un equipo multidisciplinario, que incluye cirujanos oncológicos, radiooncólogos, oncólogos médicos, cirujanos plásticos, imagenólogos, psicooncólogos, patólogos y un grupo de apoyo para ofrecer un tratamiento óptimo. En México, el tratamiento de pacientes con cáncer de mama es difícil debido a que la demanda es mucha y la mayoría de las veces los pacientes se encuentran en estadios clínicos avanzados de la enfermedad. La terapéutica del paciente esta determinada dependiendo de la etapa clínica del cáncer, las etapas del cáncer de mama se dividen en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica. De manera general, la enfermedad temprana incluye los estadios I y II. Si bien, esta es una clasificación arbitraria, es de gran utilidad para establecer el tratamiento. El tratamiento de la enfermedad temprana es cirugía abordando la escisión de todo el tejido involucrado con márgenes adecuados y el manejo de la axila⁸. De manera general podemos mencionar que la secuencia recomendada del tratamiento de esta patología es cirugía, quimioterapia adyuvante, terapias blanco, radioterapia y terapia endocrina.

Hablando de la quimioterapia la podemos definir como el uso de agentes farmacológicos contra células neoplásicas que afectan procesos celulares importantes favoreciendo una inducción de la muerte celular. Esta modalidad de tratamiento es de manera sistémica y se han diseñado diversos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de diversos tipos de cánceres. Estos agentes terapéuticos presentan diversos mecanismos de acción citotóxica y con efectos citostáticos que están dirigidos para dañar el ADN durante su síntesis en distintas fases del ciclo celular. Es de resaltar que estos agentes quimioterapéuticos han logrado cambiar la historia natural del cáncer, ya que su uso, ha logrado cirugías menos radicales e incrementar las tasas de resección completa generando un beneficio en la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia libre de progresión⁴.

Actualmente existen 2 tipos de quimioterapia: **La quimioterapia neoadyuvante** que consiste su administración antes de realizar un control local (tratamiento radical con cirugía o radioterapia). Su empleo se ha justificado en el tratamiento de pacientes potencial o

marginalmente operables, con la finalidad de disminuir el tamaño tumoral y aumentar la tasa de resección, e incluso lograr la preservación del órgano afectado, además permite evaluar la sensibilidad in vivo del tumor a la quimioterapia y tener un control de la micrometástasis de forma temprana.

Quimioterapia adyuvante: Este tratamiento sistémico se administra después del control local, es decir, cuando existe una resección completa del tumor o se ha dado radioterapia y no hay evidencia de enfermedad local o sistémica. La finalidad de este tratamiento es eliminar la posible micrometástasis y reforzar el control local reduciendo el riesgo de recurrencia. El beneficio de la adyuvancia se establece en la tasa de supervivencia libre de recurrencia y en la tasa de supervivencia global.

A continuación, se menciona los medicamentos más comunes usados para la quimioterapia adyuvante y neoadyuvante:

- Antraciclinas, como la doxorubicina y la epirubicina
- Taxanos, como el paclitaxel y el docetaxel
- 5-fluorouracilo • Ciclofosfamida
- Carboplatino
- Con frecuencia, se usan combinaciones de dos o tres de estos medicamentos.

Por ejemplo, en el tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables el oncólogo clínico deberá contar con una información completa de las características del tumor, (la expresión o no de los blancos terapéuticos receptores hormonales y el HER-2 neu), lo cual es de importancia trascendental para brindar el tratamiento individualizado. El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia ± quimioterapia ± trastuzumab) es valorado y administrado por un oncólogo médico. El tratamiento sistémico considera factores del tumor (tamaño, grado de diferenciación, estado de receptores hormonales y sobreexpresión de HER2, estado ganglionar, entre otros) y factores relacionados con la paciente (edad, comorbilidades, estado funcional). En el Tratamiento adyuvante con hormonoterapia se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) con tiempo de duración variable. El tratamiento adyuvante con terapias blanco (trastuzumab) se realiza en pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu +++ por inmunohistoquímica o FISH +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha

permitido la obtención de beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída (HR 0.62) como en la supervivencia global (HR 0.66) radioterapia adyuvante⁴.

En general podemos decir que el tratamiento con quimioterapia es muy amplio, multifactorial y que depende de la etapa clínica, si es una etapa clínica operable o inoperable, si requiere de hormonoterapia, de la respuesta que presente durante el tratamiento, si es un cáncer de mama metastásico y el subtipo de cáncer de mama y la expresión o no de receptores hormonales y HER-2 neu.

1.8 Cáncer de mama y péptido similar a glucagón (GLP-1)

Hoy en día, se sabe que el cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, donde las alteraciones genéticas y metabólicas juegan un papel importante. De hecho, alteraciones metabólicas como obesidad y diabetes mellitus tipo 2 se han asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama¹⁶. Tanto en obesidad como en diabetes mellitus tipo 2 se propone que una regulación alterada de hormonas sexuales endógenas y la activación de vías de señalización de insulina y del factor crecimiento similar a insulina están involucrados con el mayor riesgo a desarrollar cáncer de mama¹⁷⁻²¹. Otra de las moléculas que se han detectado que estimulan la proliferación celular y que pudieran estar relacionadas con el desarrollo de cáncer es el péptido similar a glucagón o GLP-1 (por sus siglas en inglés). GLP-1 forma parte del sistema de incretinas, que es una red de hormonas secretadas del tracto gastrointestinal en una respuesta a la ingestión de alimentos. GLP-1 es secretado por células L del intestino y ejerce su acción a través de su receptor (GLP1R). GLP-1R es un receptor acoplado a una proteína G que se expresa en células pancreáticas y otros tejidos incluyendo cerebro, corazón y músculo liso²².

Debido a que GLP-1 induce proliferación celular, inhibe apoptosis en células pancreáticas, induce la secreción de insulina e incrementa la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos se ha propuesto como una molécula para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2²³⁻²⁴. De hecho, la FDA ha aprobado a la exenatida (un análogo de GLP-1) para el tratamiento de esta patología²⁵⁻²⁶.

Es importante resaltar que si bien GLP-1 muestran un potencial terapéutico para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, las evidencias que muestran su capacidad para incrementar la proliferación de células β -pancreáticas y la habilidad de sus análogos para promover tumorigénesis, ha despertado una preocupación e interés en su estudio²⁷. Interesantemente, Ligumsky en el 2012 investigó el efecto de GLP-1 o exenatida 4 sobre células de cáncer de mama, demostrando que ambas moléculas generan una disminución de la viabilidad celular e inducen apoptosis. Además, puso de manifiesto que exenatida 4 atenúa la formación de tumores por células de cáncer de mama en ratones atímicos²⁸. Si bien, el efecto anticancerígeno de exenatida 4 también se ha reportado en células de cáncer de próstata²⁹, su mecanismo de acción, así como la existencia del receptor a GLP-1 en células tumorales es controversial.

1.9 GLP-1 y Dipeptidil Peptiasa 4 (DPP-4)

Como hemos mencionado GLP-1 ha mostrado una actividad anticancerígena en células de cáncer de mama, por lo tanto, su regulación o niveles de expresión podrían ser un factor importante en pacientes con cáncer. A este respecto, podemos mencionar que los niveles de GLP-1 son regulados por la Dipeptidil Peptiasa 4 (DPP4), una amino peptidasa presente en la superficie celular.

En este contexto, podemos postular que los niveles reducidos GLP-1 por una mayor actividad de DPP4 podría estar relacionado con el crecimiento tumoral, ya que DPP4 presenta la capacidad de degradar péptidos activos involucrados en la proliferación y diferenciación celular, lo cual la coloca como un regulador clave de la homeostasis celular³⁰⁻³¹. Actualmente, las evidencias muestran la existencia de un patrón de expresión alterados y/o de función catalítica de DPP-4, lo cual podría generar una alteración de la homeostasis celular, transformación neoplásica o progresión del tumor³².

2. Antecedentes

El incremento en las tasas de incidencia y en las tasas anuales de mortalidad por cáncer de mama ponen de manifiesto la vital importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno de esta patología³³.

La importancia de nuevas moléculas que nos permitan un diagnóstico más oportuno son de importancia clínica así como todas aquellas que interaccionan con la genesis del cáncer como Ligumsky que en el 2012 investigando el efecto de GLP-1 o exenatida 4 sobre células de cáncer de mama demostró opuestamente a lo que se pensaba, que ambas moléculas disminuyen la viabilidad e inducen apoptosis, además puso de manifiesto que exenatida 4 atenúa la formación de tumores por células de cáncer de mama en ratones atímicos³⁴. Si bien, el efecto anticancerígeno de exenatida 4 también se ha reportado en células de cáncer de próstata²⁹, la existencia de GLP-1R en células tumorales es controversial.

Independiente del efecto reductor de la glucosa del tratamiento con GLP-1, y a pesar de que varios informes han examinado el efecto de la acción GLP-1 en varios tipos de cánceres³⁵, el efecto preciso y Mecanismo de acción del GLP-1 sobre el cáncer de mama es poco claro.

En cáncer de mama se no está clara la presencia e implicación GLP1-R así como de DPP4³⁶⁻³⁷ hay poca evidencia al respecto, un estudio DPP4, promovió la transformación de células epiteliales inducidas por factor de crecimiento endotelial (EGF) y la tumorigénesis mamaria mediante la inducción de la expresión de NIMA-interacting 1 (PIN1)³⁸; existe algunos estudios en cáncer renal y en ratones.

Un estudio de Japón, el cual examinó si la acción de GLP-1 podría atenuar el cáncer de mama, y la expresión del Receptor GLP-1 en tejido canceroso de mama humana y en las líneas celulares MCF-7, MDA-MB-231 y KPL-1. Encontraron que el agonista exendin-4 (Ex-4) disminuyó significativamente el número de células de cáncer de mama de una manera dependiente de la dosis³⁹. Aunque, el agonista exendin-4 (Ex4) no indujo la apoptosis, atenuó significativamente la proliferación celular del cáncer de mama. Sin embargo, el inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 linagliptina, no afectó la proliferación celular del cáncer de mama; menciona que cuando las células MCF-7 se trasplantaron a ratones atímicos, el agonista exendin-4 (Ex-4) disminuyó el tamaño del tumor in vivo de MCF-7. Estos

resultados sugieren que el GLP-1 podría atenuar proliferación celular de cáncer de mama mediante la activación de GLP-1R y la subsiguiente inhibición de activación inhibidor del factor nuclear (NF- κ B), además se descubrió que la expresión de GLP-1R está localizada exclusivamente a la membrana celular del cáncer de mama, y no al citosol o núcleo esto podría confirmar que se expresa exclusivamente en la membrana celular³⁹.

Actualmente no se cuenta con estudios en GLP-1R en tejido mamario ni de la actividad de DPP4 en pacientes latinoamericanas con cáncer de mama.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la actividad de DPP4 suero de pacientes con cáncer de mama.

II PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

En México, el cáncer de mama es un problema de salud pública donde se estima que 12 mujeres mueren diariamente a causa de esta enfermedad. De hecho, la sobrevivencia de la mujer mexicana con este cáncer es aún corta en comparación con mujeres con este padecimiento en otros países. Se ha descrito que el diagnóstico temprano y una elección adecuada del tratamiento incrementan notablemente la sobrevivencia del paciente con esta patología. Sin embargo, la poca existencia de marcadores con significancia clínica que ayuden al diagnóstico y seguimiento del paciente con cáncer de mama complican la lucha contra esta neoplasia. En este estudio, se plantea determinar la significancia clínica de la actividad de DPP4 en pacientes con cáncer de mama. Este estudio dará la pauta para iniciar un estudio con un número importante de pacientes para emplear esta actividad como un posible marcador pronóstico de esta enfermedad. Además, permitirá el establecimiento de una asociación de estas moléculas con parámetros clínico-patológicos del paciente, lo cual, podría sugerir su uso en el monitoreo de la paciente con cáncer de mama y su seguimiento.

III. JUSTIFICACION

El cáncer de mama es un problema de salud pública a nivel mundial y en México es la primera causa de mortalidad por neoplasias en mujeres mayores de 25 años. La falta de un diagnóstico oportuno es una problemática de esta enfermedad, ya que, en nuestro país se estima que solo el 10% de los casos de cáncer de mama son diagnosticados en etapa I. Si bien, el diagnóstico de esta patología consta de la suma de varias pruebas como son el examen clínico de la paciente, la obtención de una imagen del tejido mamario (mamografía y/o ultrasonido) y el examen histológico de una biopsia, el contar con nuevos métodos de diagnóstico y moléculas con significancia clínica toman una gran relevancia.

El cáncer de mama es una patología oncológica multifactorial que involucra el microambiente con factores individuales que predisponen su desarrollo. La detección como el tratamiento oportuno son puntos importantes para combatir esta enfermedad. Es por ello, que el contar con marcadores de diagnóstico, pronósticos y de seguimiento toman una gran relevancia. Actualmente no existen marcadores séricos que puedan ser empleados en el diagnóstico de cáncer de mama y son pocas las moléculas empleadas en el monitoreo del paciente. Por tal motivo, en este estudio pretendemos determinar, si la actividad de DPP4 presentan una significancia clínica en pacientes con cáncer de mama. De establecer esta significancia clínica, la actividad de DPP4 podría ser postulada como un posible marcador que pudiera ser empleada en el diagnóstico y como una herramienta predictiva en el pronóstico del paciente con cáncer de mama. Por otra parte, es importante mencionar que la actividad de DPP4 generarán conocimiento básico que contribuirá al mejor entendimiento de los mecanismos moleculares implicados en el cáncer de mama. Además, podría abrir el panorama al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, empleando estos marcadores como blancos moleculares en esta patología.

IV. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar la asociación que presenta la actividad de DPP4 con parámetros clínicos en pacientes con cáncer de mama.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- Determinar la actividad de DPP4 en suero de pacientes con cáncer de mama y establecer su relación con parámetros clínicos de la enfermedad.
- Determinar la asociación existente entre la actividad de DPP4 en suero de pacientes con cáncer de mama y las características histopatológicas del tumor.

V. HIPOTESIS

La mayor actividad de DPP4 está asociada con parámetros clínicos en pacientes con cáncer de mama.

VI. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio:

Ensayo clínico experimental, analítico observacional.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial:

Este estudio se realizó en el Hospital de la Mujer de la ciudad de México y en laboratorio de oncología molecular y estrés oxidativo de la sección de estudios de posgrado de la escuela superior de medicina del IPN.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

- Que acepten participar en el estudio y firmen una carta de consentimiento informado.
- Mayores de 18 años, o mayores de 17 años con el consentimiento de su tutor o responsable.
- Mujeres con sospecha de cáncer de mama
- Pacientes con cáncer de mama etapas clínicas etapas I, II y III.
- Pacientes vírgenes a tratamiento.

Criterios de Exclusión

- Mujeres embarazadas con cáncer de mama.
- Pacientes que se encuentren recibiendo anticoagulación

Criterios de Eliminación

- Mujeres embarazadas con cáncer de mama.

Pacientes tratadas ya sea con cirugía, quimioterapia, hormonoterapia o radioterapia.

Pacientes en quienes no haya sido posible determinar la actividad de DPP4 en plasma.

Pacientes que retiren su consentimiento informado.

Consideraciones éticas.

Esta investigación ha sido diseñada con base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Esta investigación por ser de tipo cuasi experimental y debido a que no se administrará ninguna medida terapéutica y únicamente se realizarán medidas diagnósticas, con toma de sangre venosa y medidas antropométricas, conlleva un riesgo mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 3 de Febrero de 1983.

La toma de sangre periférica (5 ml), no provoca descompensación hemodinámica o incrementa el deterioro del paciente. Se apega a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del IMSS, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

En cada caso se obtendrá una firma del consentimiento informado que contendrá los propósitos y objetivos de la investigación, los beneficios y posibles riesgos como las molestias e inconvenientes de la participación del paciente, así como también el derecho de retirarse en cualquier momento y por cualquier motivo de la investigación, sin detrimento en su atención médica. La identidad y los datos de los pacientes, así como los resultados de la investigación son confidenciales.

6.4 Muestras Biológicas

Las muestras biológicas de sangre de pacientes con cáncer de mama se recolectaron en el área de oncología ginecológica del hospital de la mujer previa firma de consentimiento informado y previa autorización del comité de ética e investigación de esta institución. Esto se realizó de acuerdo a la Norma oficial mexicana NOM -087 ECOL- SSA1-2002, protección ambiental – salud ambiental – Residuos peligrosos biológico – infecciosos – clasificación y especificaciones de manejo Fracción 3.10. Se incluyeron 20 pacientes, 14 diagnosticados con cáncer de mama y 6 con otra patología mamaria.

La obtención de la muestra sanguínea se obtuvo de sangre venosa periférica, utilizando tubos con heparina sódica (86 unidades USP), previa asepsia y antisepsia de la región a puncionar.

Métodos de laboratorio

6.5 Medición de Actividad de Dipeptidil Peptiasa 4 (DPP4)

La actividad de DPP4 fue medida en plasma de paciente con cáncer de mama empleando un ensayo colorimétrico adquirido de Sigma, St. Louis, MO, USA y un lector de placas. En este ensayo, DPP4 rompe H-Gly-Pro-AMC para liberar un producto fluorescente 7-amino-4-methylcoumarin (AMC), el cual es medido espectrofotométricamente de manera continua por 35 min a 460 nm. Definiendo una unidad de actividad como la cantidad de enzima que puede hidrolizar el sustrato de DPP4 para dar 1.0 μmol of AMC por min a 37 °C³⁰.

6.6 Variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medición
Receptor GLP-1	Receptor para el péptido similar a glucagón	Cantidad del receptor en la membrana celular	Cualitativa	Ordinal	Negativo y Positivo
Actividad de DPP4	Actividad de la enzima DPP4 que rompe Gly-Pro-AMC para liberar el producto 7-4-metilcoumarina (AMC).	Cantidad de AMC generado por la actividad de DPP4	Cuantitativa	Continua	nmol/min/mg de proteína
Etapas Clínicas	Clasificación Internacional que evalúa lo avanzado del cáncer	T: tamaño del tumor. N: ganglios palpables. M: metástasis a distancia	Cualitativa	Ordinal	I, II, III y IV
Características histopatológicas	Recomendación consenso de colima	Variedad histológica (SBR), grado de diferenciación, permeación vascular / Receptor estrogénico, receptor progesterona y HER-2	Cuantitativa / Cualitativa	Continuo / Ordinal	Grado I,II,III/ bajo grado, grado intermedio y alto grado /positivo negativo

Descripción Operativa del Estudio

Los pacientes fueron evaluados en la consulta externa de primera vez en el consultorio de oncología quirúrgica, en caso de reunir los criterios de inclusión se procedió a invitar al paciente al estudio. Se explico el motivo del estudio y de estar de acuerdo se le solicitó la firma del consentimiento informado.

Se tomó una muestra de sangre (5 ml) la cual se procesó en el área de laboratorio de Oncología molecular y estrés oxidativo de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional donde se realizó la determinación de la actividad de DPP4. La caracterización patológica de la biopsia tumoral fue realizada en el laboratorio de patología del hospital de la mujer. Los resultados del estudio histológico fueron realizados como rutina para el diagnóstico de cáncer de mama en el paciente. Los valores de actividad de DDP4 se determinaron espectrofotométricamente y se compararon con un grupo de pacientes que presentaron una patología mamaria diferente a cáncer de mama.

VII. RESULTADOS

El estudio se inició reclutando pacientes con cáncer de mama y pacientes con otra patología mamaria siguiendo los criterios de inclusión. En la figura 3 se muestra el total de pacientes (14 pacientes con cáncer de mama y 6 con otra patología mamaria).

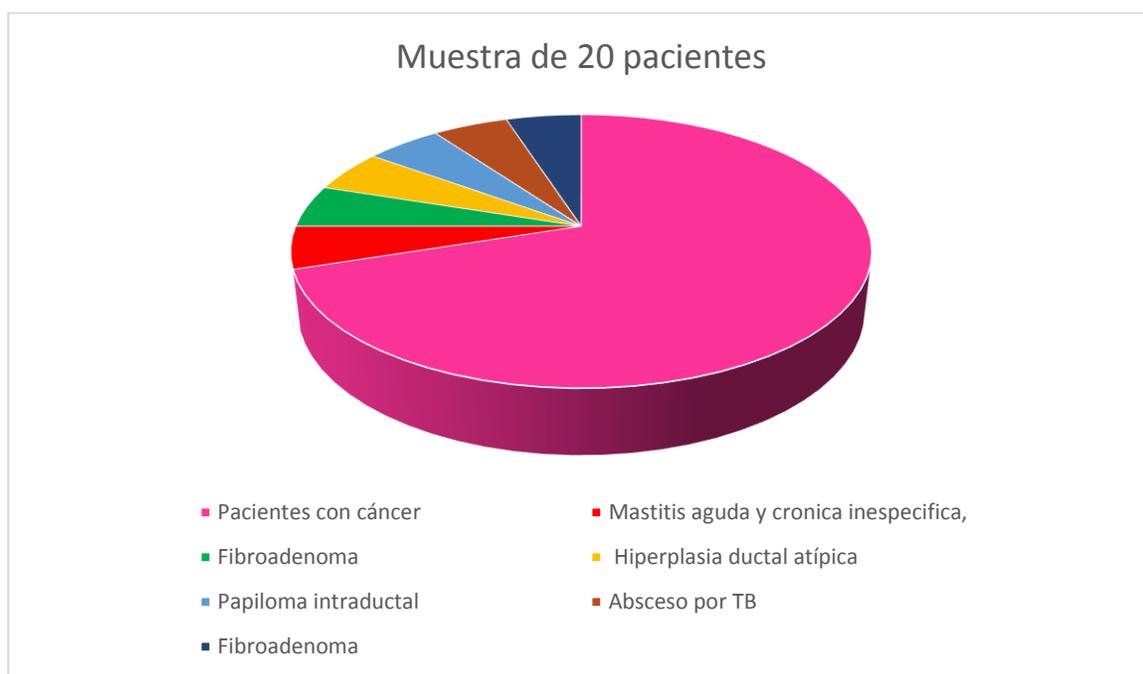


Figura 3. Grupos de estudio: pacientes con cáncer de mama y pacientes sin cáncer de mama (otras patologías mamarias).

En la Tabla 3 se describe las participantes reclutadas en cada grupo de estudio. Como se puede observar el grupo de pacientes con cáncer de mama se encontró en la edad característica de diagnóstico de esta patología (Tabla 3). El grupo de pacientes sin cáncer de mama fue aproximadamente en promedio 27 años más joven.

Referente al IMC el grupo con cáncer de mama se presentaron con obesidad grado 1, mientras que el grupo sin cáncer de mama fue normopeso. Con respecto al número de gestas, menarca y consumo de tabaco ambos grupos fueron similares. Interesantemente, el 37% de las pacientes con cáncer de mama fueron diabéticas no observándose esta patología en el grupo de pacientes sin cáncer de mama.

Tabla 3. Características de los grupos de estudio

Característica	Pacientes con cáncer Promedio	Pacientes con otra patología Promedio
Edad	58 ± 12 años	31 ± 13 años
IMC	32 ± 10	26 ± 4
Numero de gestas	2.07	1.33
Menarca	12.3 años	11.5 años
Tabaquismo	0	0
Antecedentes de Cáncer	21.4%	50%
Diabéticas tipo 2	37.1%	0

El estudio histopatológico de las biopsias del grupo con cáncer de mama mostró el tipo de cáncer luminal A como el mayoritario y 2 pacientes de los cuales no se pudo obtener esta información (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación molecular de pacientes con cáncer de mama.

Subtipo molecular de cáncer de mama	Numero de pacientes
Luminal A	8
Luminal B	2
Her-2	1
Triple negativo	1
Sin Reporte	2

Establecida una caracterización de los grupos de estudio se procedió a determinar la actividad de DDP4 en ambos grupos. Esta determinación se realizó como se indica en material y métodos.

En la figura 4 se muestra las actividades obtenidas en ambos grupos, como se puede observar una mayor actividad de DPP4 fue observada en el grupo de pacientes con cáncer de mama.

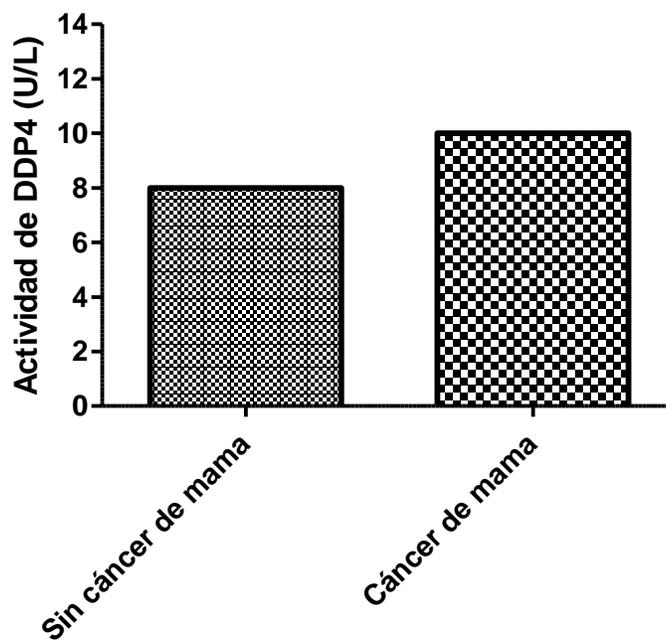


Figura 4. Actividad de DPP4 en paciente sin y con cáncer de mama. Una unidad de actividad (U) se define como la cantidad de enzima que libera 1 μmol de pNA del sustrato por minuto. El ensayo fue realizado en duplicado de cada muestra.

VIII. DISCUSION

El cáncer de mama continua siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres a nivel mundial y en México, se saben de métodos de imagen para su diagnóstico y seguimiento así como el impacto que tienen los factores de riesgo sobre la enfermedad en donde los factores genéticos y metabólicos tienen un importante papel ^{4,16}.

Se puede observar como se reporta en la literatura que a mayor edad mayor riesgo para cáncer de mama, también el IMC el cual fue mayor en las pacientes con cáncer además de que el grupo con cáncer presento el antecedente de ser diabética, siendo esta una de las teorías para el génesis de la patología proponiendo una regulación alterada de las hormonas sexuales endógenas¹⁷⁻²¹. En este estudio se midió la actividad de DPP4 observando una mayor actividad en el grupo de pacientes con cáncer de mama, siendo DPP4 quien regula la actividad o nivel de expresión de GLP-1 quien ha mostrado actividad anticancerígena en células de cáncer de mama, de las 14 pacientes la enzima DPP4 al presentar mayor actividad redujo los niveles de GLP-1 generando una modificación en la transformación neoplásica o progresión del tumor en esas pacientes. ³⁰⁻³¹⁻³² Tal como se pudo observar en un estudio en Japón (2017) donde la acción agonista de GLP-1 disminuyo el número de células de cáncer de mama³⁹.

XI. CONCLUSIONES

Los parámetros clínicos como el IMC y antecedentes metabólicos como los que presento el grupo con cáncer de mama son de vital importancia para la evaluación y seguimiento de las pacientes con la patología oncológica .

DPP4 al presentar mayor actividad en el grupo de cáncer disminuye GLP-1 restando la actividad anticancerígena que confiere esta, interesantemente en este estudio piloto mostro incremento de DPP4 en el grupo de pacientes con cáncer; se necesitara de un mayor número de pacientes para obtener mayor información estadísticamente significativa así como diferentes grupos histológicos para saber mejor el comportamiento de GLP-1 y DPP4.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Siegel R, Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L. Global Cancer Statistics 2018. Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2018;68-394-424
2. National Cancer Institute.CancerNet Breast Cancer Treatment (PDQ) , health profesional : <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
3. Globocan 2018, International Agency for Research on Cancer Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018
4. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario ,Octava revisión , colima 2019. Capitulo II Epidemiología del cáncer mamario Pag- 6-8 Capitulo V Diagnostico temprano ,Evaluación de la mama por imagen Pag 13-20
5. GLOBOCAN 2018 (IARC), available from <http://gco.iarc.fr/>; The World Bank Group Indicators; available from <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>
6. Bray F, Piñeiros M. Cancer patterns: trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. Salud Pub Mex (2016) ;58:104-118.
7. Ramos AK, Correa A, Trinidad N. Perspectives on Breast Health Education and Services Among Recent Hispanic Immigrant Women in the Midwest: a Qualitative Study in Lancaster County, Nebraska. J Cancer Educ 2016;31(4):666-672
8. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud.
9. Guía de práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).
10. Stegenga H, Haines A, Jones K, et al. Identification assessment and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014;349:g6608.
11. Aguilar-Cordero MJ, Gonzhález-Jiménez E, García-López AP, et al. [Obesity and its implication in breast cancer] [Article in Spanish]. Nutr Hosp (2011);26(4):899-903.
12. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. Lancet Oncol (2015);16(1):36-46.
13. Cancer society: cancer Facts and Figures 2017. American Cancer Society, (2017). Available online Notificación de salida. Last accssed July 13,2017

14. Manual de oncología y procedimientos medico quirúrgicos. Instituto nacional de cancerología, Granados G M , Herrera G A.(2014). 5ta edición, capítulos 57 y 60.
15. Lester S, Bose S, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. AJCC/UICC TNM 7th Ed. January (2016).
16. Eliassen AH, Tworoger SS, Mantzoros CS, Pollak MN, Hankinson SE (2007) Circulating insulin and C-peptide levels and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:161– 164
17. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B (2005) Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 6:103–111
18. Eliassen AH, Tworoger SS, Mantzoros CS, Pollak MN, Hankinson SE (2007) Circulating insulin and C-peptide levels and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:161– 164
19. Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, Hankinson SE (2005) Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:699–704
20. Wolf I, Sadetzki S, Gluck I, Oberman B, Ben-David M, Papa MZ, Catane R, Kaufman B (2006) Association between diabetes mellitus and adverse characteristics of breast cancer at presentation. *Eur J Cancer* 42:1077–1082
21. Yee D (2006) Targeting insulin-like growth factor pathways. *Br J Cancer* 94:465– 468
22. Baggio LL, Drucker DJ (2007) Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132:2131–2157
23. Dufayet de la Tour D, Halvorsen T, Demeterco C, Tyrberg B, Itkin-Ansari P, Loy M, Yoo S-J, Hao E, Bossie S, Levine F (2001) β -Cell differentiation from a human pancreatic cell line in vitro and in vivo. *Mol Endocrinol* 15:476–483
24. Lee YS, Shin S, Shigihara T, Hahm E, Liu MJ, Han J, Yoon JW, Jun HS (2007) Glucagon-like peptide-1 gene therapy in obese diabetic mice results in long-term cure of diabetes by improving insulin sensitivity and reducing hepatic gluconeogenesis. *Diabetes* 56:1671–1679
25. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L (2008) Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, openlabel, non-inferiority study. *Lancet* 372:1240–1250
26. Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, Taylor K (2007) Effects of once-weekly dosing of a long-acting release Formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1487–1493

27. . Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. . *Gastroenterology*. 2011 Jul;141(1):150-6.
28. Ligumsky H1, Wolf I, Israeli S, Haimsohn M, Ferber S, Karasik A, Kaufman B, Rubinek T. The peptide-hormone glucagon-like peptide-1 activates cAMP and inhibits growth of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Apr;132(2):449-61.
29. Nomiyama T, Kawanami T, Irie S, Hamaguchi Y, Terawaki Y, Murase K, Tsutsumi Y, Nagaishi R, Tanabe M, Morinaga H, Tanaka T, Mizoguchi M, Nabeshima K, Tanaka M, Yanase T. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, attenuates prostate cancer growth. *Diabetes*. 2014 Nov;63(11):3891-905.
30. Hanski C, Huhle T, Reutter W (1985). Involvement of plasma membrane dipeptidyl peptidase IV in fibronectin-mediated adhesion of cells on collagen. *Biol Chem Hoppe Seyler* 366: 1169–1176.
31. Loster K, Zeilinger K, Schuppan D, Reutter W (1995). The cysteine-rich region of dipeptidyl peptidase IV (CD 26) is the collagen-binding site. *Biochem Biophys Res Commun* 217: 341–348.
32. Varona A, Blanco L, Perez I, Gil J, Irazusta J, Lopez JI et al. (2010). Expression and activity profiles of DPP IV/CD26 and NEP/CD10 glycoproteins in the human renal cancer are tumor-type dependent. *BMC Cancer* 10: 193.
33. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:djv048.
34. Hicks B, Yin H, Yu O, Pollak M, Platt R, Azoulay L. Glucagon-like peptide-1 analogues and risk of breast cancer in women with type 2 diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ* (2016);355:i5340
35. Nomiyama T, Yanase T. GLP-1 receptor agonist as treatment for cancer as well as diabetes: beyond glucose control. *Expert Rev Endocrinol Metab*. (2016);11:357–364.
36. Loster K, Zeilinger K, Schuppan D, Reutter W (1995). The cysteine-rich region of dipeptidyl peptidase IV (CD 26) is the collagen-binding site. *Biochem Biophys Res Commun* 217: 341–348.
37. Varona A, Blanco L, Perez I, Gil J, Irazusta J, Lopez JI et al. (2010). Expression and activity profiles of DPP IV/CD26 and NEP/CD10 glycoproteins in the human renal cancer are tumor-type dependent. *BMC Cancer* 10: 193.

38. Choi H, Kim J†, Lim S-C, Kim G, Yun H (2014) . Dipeptidyl peptidase 4 promotes epithelial cell transformation and breast tumorigenesis via induction of PIN1 gene expression. *British Journal of Pharmacology* (2015) 172 5096–5109
39. Iwaya c, Nomiyama T, Komatsu S, Kawanami T, Tsutsumi Y, Hamaguchi Y, Horikawa T. Exendin-4, a Glucagonlike Peptide-1 Receptor Agonist, Attenuates Breast Cancer Growth by Inhibiting NF-kB Activation. *Endocrinology*, December (2017), 158(12):4218–4232

Referencias bibliográficas (Sistema Vancouver)

XI. ANEXOS

- 11.1 RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL CARCINOMA MAMARIO INFILTRANTE

Este Consenso recomienda el protocolo de la AJCC para el examen de especímenes de pacientes con cáncer de mama.

A continuación, se mencionan los parámetros del diagnóstico que consideramos imprescindibles en el reporte histopatológico.

- I. Tipo de procedimiento realizado: diagnóstico o terapéutico y localización anatómica.
- II. Parámetros macroscópicos:
 - a) Peso y tamaño del tumor en sus tres dimensiones.
 - b) Tipo de bordes: infiltrantes y no infiltrantes.
 - c) Distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico, referidos por el cirujano.
- III. Parámetros microscópicos:
 - a) Tipo histológico: el diagnóstico del tipo histológico debe apegarse a los criterios de la 4ª edición de la Clasificación de los Tumores de la Mama según la OMS³².
En caso de observar diferentes patrones, especificar el porcentaje de cada uno de ellos.
 - b) Grado histológico: el carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular, deberán graduarse con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) descrito a continuación:
 - Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: de 10 a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.
 - Grado nuclear:

- Calificación de 1: núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
- Calificación de 2: núcleo con moderada variación en tamaño y forma; puede observarse nucléolo poco aparente
- . – Calificación de 3: núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, 2 o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.

- Número de mitosis:
 - Calificación de 1: igual o menor a 3 mitosis por mm².
 - Calificación de 2: 4 a 7 mitosis por mm².
 - Calificación de 3: igual o mayor a 8 mitosis por mm².

*Consultar tabla de conversión de objetivo en referencia ³².

También se recomienda agregar el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (400x).

- Se deberán reportar por separado los tres parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:
 - Grado I: 3 a 5 puntos.
 - Grado II: 6 a 7 puntos.
 - Grado III: 8 a 9 puntos.

El carcinoma lobulillar debe evaluarse con la escala de SBR modificada³³.

- III. Ante la presencia de carcinoma canalicular in situ o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y porcentaje.
- IV. IV. Permeación linfovascular valorada en el tejido peritumoral.
- V. Infiltración a piel, pezón y areola (dermis papilar, reticular, ulcerada), y músculo.
- VI. La evaluación del infiltrado linfocítico tumoral (TILs) se realizará siguiendo las recomendaciones del International TILs Working Group 2014.⁵ Los porcentajes se reportan en tres grupos: 1-19% bajo, 20-49% intermedio y \geq 50% alto.
- VII. Reportar la presencia de microcalcificaciones en biopsias con aguja de corte, biopsias por estereotaxia y productos de cirugías conservadoras.

- VIII. Otras entidades asociadas (hiperplasia, células columnares, adenosis microglandular, etc.).
- IX. Disección axilar: a) Especificar el total de ganglios disecados. b) Número de ganglios con metástasis. c) Tamaño de los ganglios disecados. d) Ruptura capsular e infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares.