



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Marcadores en sangre asociados a
metástasis cerebrales en cáncer de
mama y cáncer de pulmón**

Tesis

Que para obtener el título de
Licenciado en Bioquímica Diagnóstica

P r e s e n t a

Cordero Manzo Rodrigo

Director de Tesis

Dr. Bernardo Cacho Díaz

Co-Asesora Interna de Tesis

M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado

Cuatitlán Izcalli, Estado de México, 2023



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis**

Marcadores en sangre asociados a metástasis cerebrales en cáncer de mama y cáncer de pulmón.

Que presenta el pasante: **Rodrigo Cordero Manzo**

Con número de cuenta: **315258037** para obtener el título de: **Licenciado en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de noviembre de 2022.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M. en C. Tais Nopal Guerrero	
VOCAL	M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado	
SECRETARIO	Dra. Maritere Domínguez Rojas	
1er. SUPLENTE	M. en E. Rosa María de los Angeles López Cabrera	
2do. SUPLENTE	Dra. María Eugenia Aranda Barradas	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/javg

Agradecimientos

Este trabajo de investigación le agradezco principalmente a mis padres y hermana, quienes siempre han sido mi mayor apoyo en el camino, acompañándome en cada paso y en cada decisión que he tomado. Su confianza, amor y apoyo han sido cruciales en mi desarrollo para lograr las metas que me propuse y sigo logrando. Nada de esto sería posible sin ustedes. Gracias por creer en mí, gracias por ser mi mayor felicidad y NUNCA soltarme. **¡Logrado! ¡Lo hicimos!**

A la UNAM y a la FES Cuautitlán por brindarme las herramientas, experiencias y conocimiento necesario para poder lograr este trabajo.

A mi tutor, el Doctor Bernardo Cacho Díaz. MD, MSc. Agradezco mucho su dedicación y paciencia, sin sus palabras y precisas correcciones no hubiera podido llegar a este momento tan esperado. Es parte importante de esta historia, y sus aportes profesionales son lo que lo distingue. Gracias por su guía y todos los consejos que siempre llevaré en mi corazón a lo largo de mi vida. Gracias por darme esta oportunidad de trabajar en mi tesis con usted, será un gran honor para mí continuar mis estudios de maestría y doctorado con usted Doctor.

A mí co-asesora interna, la M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado. Este trabajo no hubiera sido tan fácil sin usted y sus virtudes, sin su paciencia y perseverancia. Su consejo siempre fue muy útil cuando no se me ocurría escribir sobre lo que he logrado hoy. Muchas gracias por sus muchas palabras de aliento cuando más lo necesitaba, estuvo allí cuando mis horas de trabajo se volvieron caóticas. Gracias por su guía.

A mis sinodales, la Dra. Maritere Domínguez Rojas, a la M. en C. Tais Nopal Guerrero, a la M. en E. Rosa María de los Ángeles López Cabrera y Dra. María Eugenia Aranda Barradas por darme la oportunidad y por el tiempo que me han dedicado para leer este trabajo y proporcionando sus comentarios y correcciones para que esta tesis sea de excelencia.

A la Dra. María de Lourdes Martínez Cabrera, por sus sabios consejos, sus recomendaciones bibliográficas y por apoyarme desde el inicio de este proceso de titulación.

Fueron muchos profesores en mi camino universitario, y quiero agradecer a todos ellos por sus sabias palabras, sus conocimientos rigurosos y precisos, queridos profesores, les debo los conocimientos que necesité para llegar hoy aquí. Sin ustedes, los conceptos serían solo palabras, y ya sabemos quién se lleva las palabras, el viento. Los llevo conmigo en mi viaje profesional donde quiera que vaya. Sus semillas de conocimiento germinaron en alma y espíritu. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional y valiosa, por su dedicación, perseverancia y tolerancia.

Dedicatorias

Mi tesis se la dedico...

A dios, tu amor y bondad no tiene límites, me haces sonreír por todas las cosas que me has ayudado a lograr y cuando caigo y me pones a prueba, aprendo de mis errores y me doy cuenta de las cosas que pones frente a mí para mejorar como persona y creciendo de una manera diferente. Gracias por apoyarme siempre a mí y a mi familia, gracias por ser el pilar fundamental de mi vida y traerme hasta aquí.

A mí ángel de la guarda, por siempre permanecer a mi lado y no abandonarme en ningún momento, por guiarme por el camino del bien y ayudarme a discernir apropiadamente lo que es bueno de lo que es malo, de ayudarme a tener la capacidad suficiente de aceptar mis errores y por ser el mejor.

A mí mismo por no rendirme, no perder la esperanza y seguir adelante. ***¡Vamos por más logros y triunfos! ¡NAMASTÉ!***

A mí mamá María del Carmen por el gran amor y la devoción que tienes a mi hermana y a mí, por ese apoyo ilimitado e incondicional que siempre me has dado, por tener la fortaleza de salir adelante sin importar los obstáculos, por haberme formado como un hombre de bien y con mi muchosidad que me caracteriza, y por ser la mujer que me dio la vida y me enseñó a vivirla. Sin el apoyo que me diste al salir del hospital no sé qué hubiera hecho, todas esas veces que me viste llorar, lloraste conmigo, esas veces que me levantaste del piso para poder seguir con mi vida, el apoyo para que siguiera adelante y hacerme ver otra vez que podía hacer las cosas por mí mismo... de verdad no hay palabras en este mundo para poder agradecer todo lo que has hecho por mí, mamá. ***¡Gracias!***

A mi papá Juan Carlos, aunque ha pasado muchos años desde que nací. Desde ese momento e incluso antes de eso, ya estabas buscando mil y una maneras de ofrecerme lo mejor. Has suplido todas mis necesidades económicas con el trabajo duro que siempre he visto sin importar que llegaras cansado de tu trabajo seguías trabajando. Gracias por ser el sostén de nuestra familia, porque sin ti, nada hubiera sido posible. El valor y coraje que has tenido cuando estuve en el hospital y poder hablar con los doctores es de admirar y por esas enseñanzas que me has dado. ***¡Gracias!***

A mi hermana Paola por estar conmigo y apoyarme siempre, por tu empeño, constancia, entusiasmo y esas ganas de querer ser la mejor, por tus consejos, por siempre estar ahí y por tu amor incondicional hacía mí y quererme tal y como soy. Como tú has ido a mi graduación, sé que tendré la oportunidad de ir a la tuya a mediados de año por terminar tus semestres e irte a internado y poderte felicitar de que estes terminando un paso más de tu carrera y poder ser yo el hermano más orgulloso. Gracias por toda tu fortaleza que tuviste hace casi cinco años y por el apoyo que siempre tuviste para mí, yo siempre supe que estabas quebrada, pero te ponías fuerte para mí y con esa sonrisa tan linda que tienes para darme calma en ese proceso que pasé. Hay muchas cosas que debería decirte, pero no hay palabras para agradecerte de todo. ***¡Merci ma soeur pour tout!***

A mi perrita “Bombom” por estar apoyándome desde que llegaste a mi vida, por soportar las desveladas, por consolarme en mis momentos de debilidad, por alegrarme con tus sonrisas y juegos, por ser mi familia, eres la mejor en este mundo.

A mis Doctores...

A mi neurocirujano, el maestro, el Dr. Francisco Meneses Rodríguez, mi neurocirujano, ***¡El doctor que salvo mi vida!*** Las palabras nunca serán suficientes para expresar mi gratitud hacia usted doctor. Gracias por haberme tratado como un hijo, su diagnóstico y cirugía fueron oportunos y útiles. Lo que más me animó fue que siempre estuvo atento a mi mejoría para que pudiera seguir con mi vida, me dio una segunda oportunidad y ahora estoy terminando mi tesis. ***¡Nunca olvidaré lo que hizo por mí! ¡Gracias!***

A mi radio-oncólogo, el Dr. Federico Maldonado Magos, no solamente me ayudó a sanar físicamente sino también espiritualmente, dándome ese ánimo para seguir adelante. Me enseñó a tener algo de paciencia y proyectar mi futuro con optimismo. No solo me dio las radioterapias para impedir que no vuelva la enfermedad que tuve, sino me apoyo en mis peores momentos de esta misma enfermedad, por lo que lo considero un excelente doctor. Gracias por estar pendiente de mi todo este tiempo. ¡Y ahora ya estoy terminando la tesis de mi licenciatura! ***¡Fue un pilar importante en mi recuperación y le agradezco todo!***

A mi neurólogo y asesor de tesis, el Dr. Bernardo Cacho Díaz, MD, MSc, le agradezco mucho doctor por haberme enseñado una de las lecciones más valiosas de la vida que *el destino de mi vida lo decido yo y el cómo quiero vivirlo*. Aquel día que lo conocí y entre a su consulta, me revisó y me dijo que estaba bien, así como no podré olvidar casi terminando la consulta fue a buscar una copia de su libro para regalárselo a mi papá y él me lo entrega y me comento que si quería hacer tesis que la hiciera con usted, me dejó sin palabras y ahora estoy escribiendo esta dedicatoria de la tesis de licenciatura terminada. ***¡Sigamos con la maestría y doctorado! ¡Miles de gracias por su atención y oportunidades que me ha dado!***

A mi endocrinólogo, el Dr. Baldomero Gabriel López Ruiz, no solo su consultorio es un lugar encantador, sino también usted es una buena persona y un gran profesional. Le agradezco mucho por cuidar y ayudar a mantener mis hormonas en equilibrio por lo sucedido que las afectó. ***¡Gracias por su profesionalismo!***

A mi oftalmólogo, el Dr. Juan Daniel De la Torre Tovar, que Dios lo bendiga por ser un buen médico, por cuidar mis ojos y la vista después de todo lo sucedido y con ello darme la vista que hoy en día tengo y lograr que pudiera terminar este trabajo. ***¡Gracias doctor!***

A la Dra. María de Lourdes Martínez Cabrera, no solo ama su trabajo, sino que se preocupa por todos sus pacientes. Gracias por la mejor atención médica, académica y personal que he recibido desde mi regreso a casa del hospital. Todo tratamiento que me llegó a recetar me hizo sentir mejor, pero sobre todo las palabras de aliento y motivación que me dio, como consejos sobre mi salud, escuela, servicio social, tesis y personales. ***¡Aprecio todo lo que ha hecho por mí! ¡Logré terminar como le dije!***

A la familia Manzo y a la familia Cordero por estar ahí, apoyarme y cuidarme cuando más lo necesite. **¡Gracias!**

A la familia **Blitz** por siempre apoyarme a mí y a mi familia y cuidarnos entre todos. En especial a mi tío Sunder y mi tía Mary por estar ahí continuamente conmigo, su apoyo, sus risas, sus palabras, sus consejos y sobre todo su presencia en mi vida. **¡Los quiero mucho! ¡Se logró!**

A mis maestras y profesores...

A ellos que nunca se olvidan, que hacen que los alumnos aprendan más, que sus enseñanzas duran toda la vida, los que hacen que el mal estudiante se convierta en bueno y el buen estudiante en superior. Aquellos que marcaron mi vida, mi educación no habría sido la misma sin ninguno de ustedes. El arte de enseñar es algo que pocos pueden destacar mucho, es por ello por lo que me alegro de que todos ustedes hayan sido un *Picasso*.

A mí maestra de ABC Especiales y ABC de Sistemas laboratorio, co-asesora interna de la tesis y sinodal, la M. en C. Beatriz Lucía González Maldonado, sus palabras, su aliento, su apoyo, sus consejos, su constancia me han enseñado mucho. No alcanzan las palabras para poder expresar el agradecimiento que le tengo por todas esas enseñanzas que me transmitió con mucha paciencia y dedicación **¡Le agradezco por todo, maestra!**

A mí maestra de BioMol y GenMol y sinodal, la Dra. Maritere Domínguez Rojas, su enseñanza de estas materias, no solo fue impartir conocimiento, sino también inspirar el cambio y el adquirir el entendimiento de los temas. Al explicar los temas y escuchar su alegría e interés cada día de hablar sobre ellos me provocaba mucho interés. Ahora con sus comentarios y correcciones hicieron que realizara una tesis de excelencia **¡No todo el mundo tiene el don de la paciencia y la enseñanza, es una virtud, que le sobra... Gracias por ser como es!**

A mí maestra de Anatomía e Histología Humana y sinodal, la M. en C. Tais Nopal Guerrero me ha enseñado desde el corazón, no desde el libro. En mi creó esperanza, encendió mi imaginación y me inspiro amor por el aprendizaje. Agradezco todo su apoyo en toda mi carrera y en especial por la tesis **¡Gracias por todo maestra!**

A mí maestra de Genética Aplicada laboratorio, la de mi servicio social y sinodal, la M. en E. Rosa María de los Ángeles López Cabrera, siempre estará en mi corazón, he pasado muy buenos momentos y he aprendido mucho de usted maestra. Muchas gracias por apoyarme con el servicio social y con sus comentarios y correcciones de la tesis, fueron muy necesarios **¡Es la mejor!**

A mí sinodal, la Dra. María Eugenia Aranda Barradas, aunque no haya tenido el placer de tenerla como maestra, por sus correcciones, comentarios y platica que hemos podido tener en este proceso, sé que es una excelente maestra, como también lo corroboro por amigas que han hecho tesis con usted y porque muchos les gustaría tenerla como maestra. ***Muchas gracias por dejarme conocerla, y de verdad espero no perder contacto con usted ¡Gracias Maestra!***

A mí maestra de Toxicología, la Doctora Toxina, la Dra. Dolores Molina Jasso, el regalo más grande que me ha podido dar es su conocimiento, su forma de enseñar es única; me inspiro, entretuvo y acabe aprendiendo mucho de Toxi como de la gran persona que es. Las palabras son pocas para poderle expresar todo lo que le quisiera decir, siento que se ha convertido en parte en un guía y también ser parte de mí corazón. Se ha dicho que los profesores y maestras dejan una huella para siempre porque no se sabe cuando se detiene su influencia... Maestra llevare por siempre en mi corazón la huella que dejo en él y en ningún momento la olvidare ***¡Gracias por todo maestra!***

A mí maestra de Genética Aplicada, la Dra. Rosalba Bonilla Sánchez, por sembrar en mí conocimiento esencial de la genética y de la investigación. Nos alentó e impulso para que fuéramos mejores. De verdad maestra la estimo mucho y valoro mucho todo lo que hizo y me dijo. ***¡Gracias por enseñarme con sus palabras y su ejemplo de vida!***

A mí maestra de Genética Aplicada, Citogenética Toxicológica y Farmacogenómica laboratorio y Citogenética Humana, la maestra M. en C. María Llasbeth Hernández Calderón, si tuviera que dar las gracias por su paciencia y todas las palabras y conocimiento dado no acabaría. No olvidare la dedicación y cariño que me tuvo y me enseñó demasiado. ***¡Lo logre maestra!***

A mí profesor de Virología laboratorio, el BQD Luis Javier Morelia Mandujano, querido profesor siempre estarás en mi corazón, logro darme mas confianza y en el futuro que podría tener. Le agradezco por todas esas palabras cautivadoras y motivadoras que me ha dicho, por ayudarme a levantarme cuando lo necesite y calmarme cuando lo necesitaba, sabe que siempre estaré ahí para apoyarte ***¡Se logro profesor!***

A mí maestra de Matemáticas III y IV del CCH Azcapotzalco, mi amiga la Inge María Gabriela Martínez Flores, te agradezco mucho por siempre poder contar contigo, desde que te conocí como mi maestra de mate percibía que posiblemente íbamos a ser amigos y vea Gaby, con su apoyo supe que seríamos muy buenos amigos y el como me ha ayudado en situaciones personales, académicas, y motivacionales. Puede que olvide tus clases, pero la clase de maestra que fue y la persona que es siempre lo tendré en mi corazón. Gracias por todas esas enseñanzas, y mas esas que me ayudaron a formarme más como persona y ser el hombre que soy ahora. Una maestra y amiga como tú nos dan la mano, abren nuestras mentes y tocan nuestros corazones ***¡Gracias por todo, lo logre Gaby!***

A mí maestra de Ciencias de la Salud del CCH Azcapotzalco, la Dra. María de la Luz Villa Cruz que me enseñó el conocimiento de las ciencias de la salud, al área al cual me estoy titulando. En sus clases me enseñó demasiado, que saliendo de su clase salía motivado para aprender más. Y esa vez que expuse hígado y ver que se levantó y nos aplaudió, fue uno de los mejores momentos que pude tener. Maestra usted esta en mi corazón, marco mi corazón y de verdad la estimo y quiero mucho. Algo que se me quedó mucho de usted es que *La enseñanza es más que impartir conocimiento, es inspirar el cambio. El aprendizaje es más que absorber hechos, es adquirir entendimiento*, esto fue algo de todo lo que me enseñó para ser un gran profesional y persona. Agradezco su esfuerzo y dedicación durante todo este tiempo, su sabiduría me enseñó a ser mejor persona. **¡Lo logre Maestra, le dedico con mucho amor esta tesis, GRACIAS!**

A mis amigos...

La amistad duplica las alegrías y divide a la mitad las angustias, en la vida se logran encontrar personas especiales que logran iluminar nuestro camino, unos dicen que son solo los ángeles, pero yo puedo decir que son ellos y los amigos. Sin su apoyo, confianza y el creer en mí ayudaron mucho en poder terminar este trabajo.

A Miriam que las palabras no podrán expresar todo lo que este corazón quisiera decir por todo lo que has hecho por mí. Te agradezco por estos 7 años de toda tu amistad, desde que nos presentó, sabía que nos íbamos a llevar super bien y ve, después de todo y hasta la fecha seguimos aquí. Gracias por aconsejarme cuando más lo necesite, por escucharme, por alegrarme, por entenderme, por darme palabras de aliento, por confiar en mí, por quererme tal y como soy y sobre todo por ser mi mejor amiga. Gracias por esta amistad tan bonita sincera e incondicional, por celebrar cada logro y triunfo conmigo. Cada día esta amistad se va forjando más y más. Te debo mucho por ayudarme en muchas partes de este trabajo, de verdad sin tus sugerencias, no hubiera estado así de increíble. Me da mucha alegría poder compartir esto contigo y también estoy feliz de tenerte en mi vida, MA. **¡Te quiero muchísimo, al fin lo logre Miriam, al fin seré un gran BQD!**

A Andres David Flores Ferro por ser el primero en confiar en mí, y ser el primer amigo que tuve en la vida. Pasan los años y nos van separando cosas de la vida, pero cuando nos volvamos a encontrar volveremos a estar como antes, seguro que sí, ojalá podamos ponernos de acuerdo para encontrarnos y ponernos al día; quiero retomar todo ese tiempo que dejamos de vernos y platicar. Nos hemos considerado no solo como buenos amigos sino como mejores amigos **¡Gracias por tu amistad maravillosa, mira logre terminar la tesis!**

A Marco, Bryan y Sergio por todos estos años de amistad, en donde confiaron en mí, me quieren tal y como realmente soy y por luego aconsejarme. Siempre los llevare en mi corazón, y de verdad agradezco que hayan podido estar ahí en el hospital conmigo cuando más los necesite. Ahora si ya seré todo un *Lic* **¡Los quiero mucho, hermanos!**

A David, Lorena y Sebastián por estar en todos estos años acompañándome en mi camino y soportándome (guiño guiño), por esos ánimos, locuras y risas que siempre los caracterizó. Cada uno de ustedes son el premio gordo de la lotería que obtuve y estoy muy feliz con ello. Les agradezco infinitamente por todo, las palabras faltarían para poder expresar todo lo que quisiera decirles. Su BQD ya esta por crearse bien **¡Los TQM!**

A Sam LP por aconsejarme y escucharme cuando lo llegaba a necesitar, de verdad tu amistad me ayudo mucho para ser mejor personas y disfrutar mas la vida, esas estrategias que me llegaste a comentar si funcionaron en el estudio. Espero verte cumplir tu sueño y especializarte en lo que más quieras de la rama de la medicina, eres un orgullo para mí. Nunca cambies **¡Te quiero mucho!**

A Eber, tu sabes como soy y tenia que hacer esto. Te agradezco muchísimo toda tu amistad, aunque en un inicio no empezó bien, pero mira aquí seguimos. Gracias por luego darme esos zapes para entender bien las cosas y razonarlas, como también ayudarme a levantarme cuando mas lo necesite. Ya te quiero ver igual llegando a ser todo un Lic ehhhhhhh **¡Eres de los mejores y el mejor tocando el violín! ¡Gracias!**

A Tania (mizukaze), a esa amiga que conocí en el inglés de la FESC. Te agradezco por siempre estar ahí conmigo y apoyarme en todo, sabes que siempre hare lo mismo y ahora que seamos los dos ya Lic nos vamos ir a tomar café de señoras jajajajaja. Me dices cuando vamos por Siwon **¡Mizukaze mira, logre terminar mi tesis!**

A Abraham por siempre creer en mi y cuidarme cuando mas lo necesite. Eres una persona maravillosa que tiene un gran futuro por delante, me enorgullece mucho ver como cada día estar por llegar a tu sueño desde el CCH y el poder estar ahí contigo me emociona, no se me va a olvidar lo que paso en el hospital cuando estaba internado, mi mamá y mi hermana siempre me platican sobre eso y te agradezco por estar ahí. Tienes una gran vocación **¡Gracias por ser tal y como eres y dejarme entrar a tu vida! ¡Te quiero mucho!**

A Areli, a Mafer, a Miguel, a Marilu, a Julia y a Rafa quiero dedicarles este trabajo por estar ahí para mí en cualquier ámbito, desde lo académico hasta lo personal y por motivarme siempre. Me ayudaron a cambiar y ser mejor persona. Areli, gracias a ti piciosa entendí muchas cosas que no podré olvidar, siempre estarán en mi mente y corazón, te debo mucho por ello. Mafer, de verdad me hiciste entender que competir mucho no es bueno, a mejorar mi ortografía y redacción, pero sobre todo a ser más comprensivo en las cosas, siempre te agradeceré por todo esto. Miguel y Rafa que no solo se estudia sino también se puede divertir mientras se estudia, les agradezco mucho por esto que me ayudo muchísimo, cuando quieras Rafa jugamos un smash. Marilu y Julia, en ayudarme a quererme más y ver mis prioridades. Y sobre todo a todos por estar ahí cuando más los necesite **¡Los quiero mucho, gracias por todo!**

A Yeudiel y a Omar (cholito) por estar cuando mas los llegué a necesitar. Hace casi cinco años estuvieron atentos a mí por lo que me pasó, cuando ya no podía caminar o me mareaba siempre estuvieron ahí atentos, como también al pendiente de mí cuando andaba en el hospital y ver sus sonrisas al verme después fue lo mejor que pude ver. Gracias por estar ahí, por darme esos consejos, zapes, comentarios, risas y abrazos. En lo que necesiten siempre estaré para ustedes ***¡Los quiero mucho, chicos!***

A Diana Carmen Vázquez Estrada por esa gran amistad, por tu confianza, apoyo, consejos que siempre me diste. Aunque en este momento no estamos en contacto, sabes que siempre podrás contar conmigo. Siempre serás parte de mi corazón. Te quiero mucho ***¡Lo logre Diana!***

A Valina, a Skat y a Chucho mis grandes y queridos amigos que en un inicio no los conocí en persona sino en línea, siempre estaban ahí apoyándome tanto en lo académico como en lo personal. En su momento tampoco faltaron los estreses, ansiedades, las locuras (Aún me acuerdo de los perros Skat) y todas esas risas. Me da emoción que estén realizando sus proyectos ***¡Love you so much guys!***

A Cielo, Dayra, Indira, Mariana, Miroslava y Eddie por apoyarme y ayudarme en lo que llegara a necesitar como consejos, tareas, explicaciones, entre otras cosas. Cada uno de ustedes de verdad me llenan mucho de orgullo verlos como cada uno va siendo exitoso en su vida, siempre voy a estar para ustedes y no lo duden ***¡Los quiero mucho a los seis!***

A Jarazet, Bernardo, Aby, Karlangas, Citlalli, Fridukis, Nishma, Mariana, Sam Aburto, Sabine, Mich, Juan, Sami, Polet, Ricky, Jude, Monse, Dan, Benji, Ally, Rojano, Itzayana, Sonia, Manu, Jorge, Nicole, Cris, Omi, Memo, Fabis, Ana Anaya, Mar, Kari, Lu, Rafa Lezama, Carlos Alberto, Carlos Daniel, Pedraza, Yareli, Cesar, Salvador y a Gabo les agradezco por formar parte de mi camino. ***¡Lo hicimos!***

¡Son mi familia por elección! ¡Los quiero mucho a todos!

¡La verdadera amistad resiste el tiempo, la distancia y el silencio!

Y finalmente, a los que no creyeron y desconfiaron de mí, con su actitud lograron que tomará más impulso.

“Piensa, sueña, cree y atrevete.” (Walt Disney)

Índice general

Agradecimientos.....	I
Dedicatorias	II
Índice de Imágenes	XIII
Índice de tablas	XVI
Índice de abreviatura.....	XVII
Introducción.....	1
Capítulo 1. Anatomía, Fisiología e Histología de la glándula mamaria	3
1.0 Introducción.....	3
1.1 Anatomía de la glándula mamaria.....	3
1.1.1 Areola mamaria.....	4
1.1.2 Papila mamaria (Pezón).....	4
1.1.3 Glándula mamaria.....	4
1.2 Vascularización de la mama	5
1.2.1 Arterias	5
1.2.2 Venas.....	6
1.2.3 Linfa	7
1.3 Fisiología de la glándula mamaria.....	7
1.4 Histología de la glándula mamaria	9
1.4.1 Glándula mamaria sin estimulación	9
1.4.2 Glándula mamaria en etapa proliferativa, avanzada y de lactancia	9
Capítulo 2. Anatomía, Fisiología e Histología de los pulmones.....	11
2.0 Introducción.....	11
2.1 Anatomía de los pulmones.....	11
2.1.1 Pulmones.....	11
2.1.2 Árbol bronquial.....	16
2.2 Vascularización de los pulmones	17
2.2.1 Arterias	18
2.2.2 Venas.....	18
2.2.3 Linfa	18
2.3 Fisiología del pulmón	20

2.4 Histología de los pulmones	20
2.4.1 Bronquio	21
2.4.2 Bronquiolos.....	21
2.4.3 Bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios.....	22
2.4.4 Alveolos	22
Capítulo 3. Generalidades del cáncer	23
3.1 Introducción.....	23
3.2 Definiciones.....	23
3.3 Contexto histórico	25
3.4 Tipos de tumores	27
3.5 Características de la célula cancerosa.....	27
3.6 Etapas del desarrollo del cáncer.....	28
3.7 Estadios del cáncer.....	29
Capítulo 4. Generalidades del cáncer de mama	30
4.1 Introducción.....	30
4.2 Clasificación del cáncer de mama.....	30
4.3 Epidemiología	31
4.4 Factores de riesgo	32
4.5 Diagnóstico (Dx).....	32
4.6 Tratamiento	35
4.7 Prevención	35
Capítulo 5. Generalidades del cáncer de pulmón.....	36
5.1 Introducción.....	36
5.2 Clasificación del cáncer de pulmón.....	36
5.3 Epidemiología	36
5.4 Factores de riesgo	37
5.5 Diagnóstico	38
5.6 Tratamiento	39
5.7 Prevención	39
Capítulo 6. Generalidades de las metástasis cerebrales.....	40
6.1 Conceptos previos	40

6.2 Extensión del cáncer.....	40
6.3 Signos y síntomas.....	41
6.4 Metástasis cerebrales	41
6.5 Fisiopatología.....	42
6.6 Epidemiología	43
6.7 Diagnóstico	43
6.8 Pronóstico	44
6.9 Tratamiento	44
Capítulo 7. Biomarcadores y/o marcadores	45
7.1 Conceptos previos	45
7.2 Biopsia líquida.....	46
7.2.1 Características principales de la biopsia líquida	46
7.3 Biomarcador.....	47
7.3.1 Biomarcadores genómicos	47
7.3.2 Biomarcadores proteómicos	48
7.4 Marcador tumoral.....	48
Capítulo 8. Planteamiento del problema.....	50
8.1 Pregunta de investigación.....	50
8.2 Planteamiento del problema.....	50
8.3 Justificación.....	50
8.4 Objetivo general	50
8.5 Objetivos específicos	51
8.6 Hipótesis	51
Capítulo 9. Métodos: Una revisión a la bibliografía	52
Capítulo 10. Resultados y discusión	53
10.1 Exosomas	53
10.2 DNA circulante	55
10.3 miRNA's	56
10.3.1 miRNA-221	59
10.3.2 miRNA-222	60
10.3.3 miRNA-200c.....	62

10.3.4 miRNA-223	63
10.3.5 miRNA-25	64
10.3.6 miRNA-196b	65
10.3.7 miRNA-let-A2	65
10.3.8 miRNA-21	67
10.3.9 miRNA-10b	68
10.3.10 miRNA 155.....	69
10.3.12 miRNA-373	71
10.3.13 miRNA-206	72
10.3.14 miRNA-18b	73
10.4 Gen <i>c-Myc</i>	75
10.5 <i>Ki67</i>	76
10.6 Gen <i>TP53</i> (p53)	77
10.7 <i>CXCL5</i>	78
10.8 Genes <i>RAS</i>	79
10.9 <i>BCL-2</i>	81
10.10 Gen <i>SOX4</i>	81
10.11 Proteína <i>s100b</i>	82
10.12 <i>CYFRA 21.1</i>	82
10.13 Enolasa neuro especifica (NSE)	83
10.14 Antígeno Carbohidratado (Ca 15.3)	84
10.15 Antígeno Carbohidratado (CA 27.29).....	85
10.16 Antígeno carcinoembrionario (CEA).....	86
10.17 Prolactina (PRL).....	87
10.18 <i>PIK3CA</i>	89
10.19 <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	90
10.20 Marcadores ideales	92
Capítulo 11. Conclusiones.....	94
Referencias	95

Índice de Imágenes

Imagen 1. A. Cara anterior de la mama derecha femenina de una persona que no tuvo partos. B. Cara lateral de la misma mama	3
Imagen 2. Corte horizontal de la mama	4
Imagen 3. Corte sagital de la mama	5
Imagen 4. Arterias de la glándula mamaria (vista anterior)	6
Imagen 5. Venas de la glándula mamaria (vista anterior)	6
Imagen 6. Drenaje linfático de la mama	7
Imagen 7. La mama y sus lobulillos secretores, alvéolos y conductos	8
Imagen 8. Mama durante la lactancia	8
Imagen 9. Glándula Mamaria sin estimulación. Humana. H&E 80x (a) y 200x (b y c)	9
Imagen 10. Glándula Mamaria, etapa proliferativa avanzada. Humana. H&E 90x y recuadro 560x	10
Imagen 11. Glándula Mamaria, periodo de lactancia. Humana. Verde de Metilo-Osmio 90x y recuadro 700x	10
Imagen 12. Vista anterior y Vista lateral de los pulmones	12
Imagen 13. Cara costal del pulmón derecho	12
Imagen 14. Cara costal del pulmón izquierdo	13
Imagen 15. Cara mediastínica del pulmón derecho	13
Imagen 16. Cara mediastínica del pulmón izquierdo	14
Imagen 17. Cara diafragmática del pulmón derecho	14
Imagen 18. Cara diafragmática del pulmón izquierdo	15
Imagen 19. Hilio del pulmón derecho e izquierdo	16
Imagen 20. Bronquios principales y sus ramificaciones	16
Imagen 21. Vista lateral del bronquio principal derecho	17
Imagen 22. Vista lateral del bronquio principal izquierdo	17
Imagen 23. Circulación pulmonar	18
Imagen 24. Drenaje linfático pulmonar	19
Imagen 25. Divisiones del árbol bronquial y resumen de sus características histológicas	20
Imagen 26. Bronquio humano (No refiere tinción, ni aumento)	21
Imagen 27. Bronquiolo. Pulmones. Humano. H&E. 75x	21
Imagen 28. Bronquiolo terminal y bronquiolos respiratorios. Pulmón. Humano. H&E 75x	22
Imagen 29. Alvéolos. Pulmones. Humano. H&E 75x	22
Imagen 30. Transformación de células normales en cancerosas	23
Imagen 31. Diferencia esquemática del carcinoma <i>in situ</i> y el cáncer	24
Imagen 32. Esquematización del Tumor Benigno y Maligno	25
Imagen 33. Esquema de localización de las partes mencionadas	30
Imagen 34. Tipos de cáncer de mama	31
Imagen 35. Estadios del cáncer pulmonar	37
Imagen 36. Ejemplo de metástasis	40
Imagen 37. Circulación de ctDNA y células tumorales circulantes	46

Imagen 38. Estructura del exosoma	53
Imagen 39. Esquema de formación de los Exosomas	54
Imagen 40. miRNA's implicados en el cáncer de pulmón	57
Imagen 41. miRNA's implicados en el cáncer de mama	58
Imagen 42. Estructura del Cromosoma X	59
Imagen 43. Localización en Xp11.3 del miRNA-221	59
Imagen 44. Tamaño y secuencia de miRNA-221	60
Imagen 45. Tamaño y secuencia de miRNA-222	60
Imagen 46. Localización de miRNA 221 y 222 en Xp11.3	61
Imagen 47. TIMP3 y su importancia en el cáncer	61
Imagen 48. Estructura del Cromosoma 12	62
Imagen 49. Localización en 12p13.31 del miRNA-200c	62
Imagen 50. Tamaño y secuencia de miRNA-200c	62
Imagen 51. Localización en Xq12 del miRNA-223	63
Imagen 52. Tamaño y secuencia de miRNA-223	63
Imagen 53. Estructura del Cromosoma 7	64
Imagen 54. Localización en 7q21.3 del miRNA-25	64
Imagen 55. Tamaño y secuencia del miRNA-25	64
Imagen 56. Localización en 7p14.3 del miRNA-196b	65
Imagen 57. Localización exacta del miRNA-196b en 7p14.3 y su secuencia	65
Imagen 58. Estructura del Cromosoma 11	66
Imagen 59. Localización en 11q24.1 del miRNA-let7-A2	66
Imagen 60. Tamaño y secuencia del miRNA-let7-A2	66
Imagen 61. miRNA's involucrados en el proceso de cáncer de mama	67
Imagen 62. Estructura del Cromosoma 17	68
Imagen 63. Localización en 17q23.1 del miRNA-21	68
Imagen 64. Tamaño y secuencia del miRNA-21	68
Imagen 65. Estructura del Cromosoma 2	69
Imagen 66. Localización en 2q31.1 del miRNA-10b	69
Imagen 67. Tamaño y secuencia del miRNA-10b	69
Imagen 68. Estructura del Cromosoma 21	70
Imagen 69. Localización en 21q21.3 del miRNA-155	70
Imagen 70. Tamaño y secuencia del miRNA 155	70
Imagen 71. Localización en 7q32.2 del miRNA-335	70
Imagen 72. Tamaño y su secuencia del miRNA-335	71
Imagen 73. Estructura del Cromosoma 19	71
Imagen 74. Localización en 19q13.42 del miRNA-373	71
Imagen 75. Tamaño y secuencia del miRNA-373	71
Imagen 76. Estructura del Cromosoma 6	72
Imagen 77. Localización en 6p12.2 del miRNA-206	72
Imagen. 78. Tamaño y secuencia del miRNA-206	72
Imagen 79. Localización en Xq26.2 del miRNA-18b	73
Imagen 80. Tamaño y secuencia del miRNA 18b	73
Imagen 81. Funciones de c-Myc	75

Imagen 82. Estructura del Cromosoma 8	76
Imagen 83. Localización de <i>Myc</i> en 8q24	76
Imagen 84. Estructura del Cromosoma 10	77
Imagen 85. Localización de Ki67 en 10q26.2	77
Imagen 86. Algunas funciones del p53 en el Metabolismo celular.	77
Imagen 87. Localización de TP53 en 17p13.1	78
Imagen 88. Estructura del Cromosoma 4	79
Imagen 89. Localización de CXCL5 en 4q13.3	79
Imagen 90. Localización en 12p12.1 del K-RAS	80
Imagen 91. Localización de SOX4 en 6p22.3	81
Imagen 92. Localización de S100B en 21q22.3	82
Imagen 93. Reacción que cataliza la enolasa	83
Imagen 94. Localización en 12p13.31 del gen determinante de NSE	84
Imagen 95. Estructura del Cromosoma 1	85
Imagen 96. Localización en 1q24 de la proteína MUC1	85
Imagen 97. Pruebas de estimulación de PRL	87
Imagen 98. Localización de la Prolactina en 6p22.3	88
Imagen 99. Estructura del Cromosoma 3	89
Imagen 100. Localización en 3q26.32 de PIK3CA	89
Imagen 101. Localización del gen BRCA-1 en 17q21.3	91
Imagen 102. Estructura del Cromosoma 13	91
Imagen 103. Localización del gen BRCA-2 en el 13q13.1	91

Índice de tablas

Tabla 1. Eventos más importantes de la historia del cáncer	26
Tabla 2. Estadios del cáncer	29
Tabla 3. Primeras señales de alerta del Cáncer de mama	33
Tabla 4. Señales del posible Cáncer de mama	33
Tabla 5. Causas relacionadas al cáncer pulmonar	37
Tabla 6. Etapas del cáncer pulmonar (estadios)	37
Tabla 7. Signos y síntomas en el cáncer pulmonar	38
Tabla 8. Sitios comunes donde se disemina el cáncer	41
Tabla 9. Localización de la metástasis del cáncer pulmonar	42
Tabla 10. Biomarcadores genómicos y transcriptómicos	47
Tabla 11. Clasificación de marcadores por localización y algunos ejemplos	49
Tabla 12. Biomarcadores o marcadores investigados	52
Tabla 13. miRNA's implicados en la formación de metástasis cerebrales en cáncer pulmonar	58
Tabla 14. miRNA's implicados en la formación de metástasis cerebrales en cáncer mamario	58
Tabla 15. Secuencia FASTA del miRNA-221	60
Tabla 16. Secuencia FASTA del miRNA-222	60
Tabla 17. Secuencia FASTA de miRNA-200c	62
Tabla 18. Secuencia FASTA de miRNA-223	63
Tabla 19. Secuencia FASTA del miRNA-25	64
Tabla 20. Secuencia FASTA del miRNA-196b	65
Tabla 21. Secuencia FASTA del miRNA-let7-A2	66
Tabla 22. Secuencia FASTA del miRNA-21	68
Tabla 23. Secuencia FASTA del miRNA10b	69
Tabla 24. Secuencia FASTA de miRNA-155	70
Tabla 25. Secuencia FASTA del miRNA-335	71
Tabla 26. Secuencia FASTA del miRNA-373	72
Tabla 27. Secuencia FASTA del miRNA-206	72
Tabla 28. Secuencia FASTA del miRNA-18b	73
Tabla 29. Códigos de acceso a las bases de datos de cada miRNA	74
Tabla 30. Aplicaciones clínicas de CXCL5	79
Tabla 31. Localización de las Isoformas de las Enolasas	83
Tabla 32. Niveles altos de Ca 15.3 en cáncer de mama	84
Tabla 33. Elevaciones no específicas de CA 15.3	85
Tabla 34. Aumento de Nivel de CA 27.29 en Cáncer de Mama	86
Tabla 35. Valores de Referencia del CEA	86
Tabla 36. Valores de Referencia de PRL	88
Tabla 37. Factores de Riesgo que aumentan la probabilidad de heredar este cáncer	90
Tabla 38. Códigos de acceso a las bases de datos de los biomarcadores de gen c-Myc hasta los BRCA1 y 2	92

Índice de abreviatura

A	Adipocitos
AFP	Alfa-fetoproteína
AJCC	Comité Americano del Cáncer
APP	Proteínas de la fase aguda
ATP	Adenosín trifosfato
B	Bronquiolo
BCL2	Linfoma del linfocito B2 (por sus siglas en inglés)
BL	Biopsia Liquida
BR	Bronquiolo respiratorio
BRCA	Cáncer de mama (por sus siglas en inglés BReast CAncer)
C	Conductos
CA	Conductos alveolares
CA	Antígeno Carbohidratado
Car	Cartílago
CarH	Cartílago hialino
CD	Cumulo de diferenciación
CEA	Antígeno carcinoembrionario
ctDNA	DNA tumoral circulante
DNA	Ácido desoxirribonucleico (Siglas en ingles)
Dx	Diagnóstico
EIA	Inmunoensayo enzimático (por sus siglas en inglés)
ELISA	Enzimoinmunoanálisis de adsorción (por sus siglas en inglés)
EP	Epitelio respiratorio
ER/RE	Receptor de estrógeno
HER2	Receptor 2 de Crecimiento Epidérmico Humano
IMC	Índice de masa corporal
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
IRMA	Análisis inmunorradiométrico (por sus siglas en inglés)
ISSCA	Sociedad Internacional para la aplicación de células madre (por sus siglas en inglés)
KEGG	Enciclopedia de genes y genomas de Kioto (por sus siglas inglés)
LE	Luz estrellada
Lin	Linfocitos
Mb	Mega bases
miRNA	MicroRNA
ML	Musculo liso
NCI	Instituto Nacional del Cáncer (por sus siglas en inglés)
NSE	Enolasa neuro específica
Nt	Nucleótidos
OMIM	Herencia Mendeliana en Linea en el Hombre (por sus siglas en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Plasmocitos

P	Brazo pequeño del cromosoma
Pb	Pares de bases
PDCD4	Proteína de muerte celular programada 4
PET	Tomografía por emisión de positrones
PI3K	Fosfoinositol 3-cinasa
PRL	Prolactina
Q	Brazo largo del cromosoma
RAGE/AGER	Receptor para productos finales de glicación avanzada (por sus siglas en inglés)
RIA	Radio inmunoensayo (por sus siglas en inglés)
RNA	Ácido ribonucleico (Siglas en ingles)
RNAm	RNA mensajero
RP/PR	Receptor de progesterona
S	Serosa
SA	Saco alveolar
SCF	Factor de células madre
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Polimorfismos de nucleótido único
TC [D]	Tejido conjuntivo denso
TC [L]	Tejido conjuntivo laxo
TejC	Tejido conectivo
TPM1	Tropomiosina-1
ULCT	Unidad lobulillar del conducto terminal
VS	Vaso sanguíneo
ZEB	Zinc finger E-box Binding homeobox

Introducción

El cáncer es una enfermedad donde las células del cuerpo se multiplican sin control y pueden llegar a diseminarse a otras partes del cuerpo; es la principal causa de fallecimientos en el mundo, en el 2020 se atribuyó aproximadamente a 10 millones de muertes, es decir, una de cada seis de las que se registran. Los tipos más comunes de cáncer son los de mama y pulmón, seguidos por colón, recto y próstata (De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud OMS). Asentando en el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el mundo con una estimación de 1,671,149 nuevos casos diagnosticados anualmente, con una prevalencia de 6,232,108 lo que representa a un 36.3 %. es la causa mayor en mortalidad en las mujeres con 521,907 de defunciones anuales (14.7 %); mientras que en el cáncer de pulmón en el 2020 se estimó una incidencia mayor a dos millones de casos en el mundo y un aproximado de 1.8 millones de muertes por esta causa. En México se registraron 7,811 casos nuevos y 6,733 muertes por esta enfermedad (de acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública INSP) (Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, 2016; INSP, s/f; OMS, 2022).

Es necesario mencionar que el cáncer de mama y el de pulmón tienen mayor incidencia de metástasis, es decir, que las células cancerosas se propaguen hacia otras partes del cuerpo, siendo el cerebro uno de los órganos afectados; para el cáncer pulmonar un 20-30% de los pacientes que lo padecen, tendrán como consecuencia metástasis cerebral. Por otro lado, en el año 2019, todos los casos registrados de cáncer de mama provocaron este tipo de metástasis (Hodelin Maynard et al., 2019).

Las mujeres con cáncer de mama invasivo no metastásico tienen una tasa de supervivencia promedio de 5 años del 90 % y las mujeres con cáncer de mama invasivo no metastásico tienen una tasa de supervivencia promedio a 10 años del 84 %. Si el cáncer de mama invasivo se encuentra solo en la mama, las mujeres con esta enfermedad tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 99 % (el 65% de las mujeres con cáncer de mama son diagnosticadas en esta etapa), si el cáncer se diseminó a los ganglios linfáticos regionales, la tasa de supervivencia a 5 años es del 86 %, si el cáncer se ha propagado a partes distantes del cuerpo, la tasa de supervivencia a 5 años es del 29 %, en las mujeres negras tienen un 10% menos de probabilidades de sobrevivir que las mujeres blancas (Cancer.net, 2012a).

Para todas las personas con cualquier tipo de cáncer de pulmón, la tasa de supervivencia a 5 años es del 21 %. Para los hombres, la tasa de supervivencia a 5 años es del 17% y para las mujeres es del 24%. La tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer no microcítico es del 25 %, en comparación con el 7 % para el cáncer de pulmón microcítico. Para los pacientes con el cáncer no microcítico localizado,

lo que significa que el cáncer no se ha propagado fuera de los pulmones, la tasa de supervivencia a 5 años es del 63 % y para el microcítico se reduce a 27 %, para el regional, lo que significa que el cáncer se diseminó fuera de los pulmones a los ganglios linfáticos cercanos, la tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer de pulmón no microcítico es de alrededor del 35 % y el microcítico de 16 %. Cuando el cáncer se ha propagado a partes distantes del cuerpo, lo que se denomina cáncer de pulmón metastásico, la tasa de supervivencia para el no microcítico a 5 años es del 7 % y el microcítico es de 3 % (Cancer.net, 2012b, 2017).

Se han realizado diversas investigaciones en torno a biomarcadores asociados a metástasis cerebrales, es decir, moléculas biológicas características que sean identificables en muestras de fácil acceso (torrente sanguíneo, tejidos o humores corporales), que permitan definir si existe este riesgo, principalmente, que se logren identificar tempranamente para retrasar o atenuar los efectos de la metástasis.

Por tal motivo, la presente revisión bibliográfica aborda el tema de biomarcadores en sangre asociados a metástasis cerebrales en cáncer de mama y cáncer de pulmón. La finalidad de esta revisión es encontrar a los biomarcadores que apoyen a reconocer la metástasis cerebral, para tener la capacidad en un futuro realizar la experimentación y demostrar lo encontrado.

Capítulo 1. Anatomía, Fisiología e Histología de la glándula mamaria

1.0 Introducción

Las glándulas mamarias también conocidas como las mamas son los elementos superficiales que destacan más de la parte anterior del tórax (en especial en la mujer), se compone de tejido glandular y de un tejido fibroso de soporte que se encuentran dentro de una matriz de tejido graso, junto de vasos sanguíneos, linfáticos y de nervios (Moore L. et al., 2018).

En la mujer, las mamas son estructuras accesorias para la reproducción; mientras que en los hombres son rudimentarias, que carecen de una función; solo consisten en unos pocos conductos pequeños con un desarrollo menor, con el pezón y la areola; aunque la ausencia de desarrollo puede generar un proceso patológico como los hipertróficos (como ginecomastia), inflamaciones o tumores (Moore L. et al., 2018).

1.1 Anatomía de la glándula mamaria

En los humanos son dos mamas, varían y no tienen una relación con la talla general de la persona. Puede llegar a medir en un rango de la adultez de 10 a 11 cm de altura, 12 a 13 cm de ancho y 5 a 6 cm de espesor (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

Se encuentran en la parte anterior del tórax entre el borde lateral del esternón y la línea axilar anterior, en el tejido subcutáneo que recubre los músculos pectorales. El pezón se ubica en la elevación de la mama, que está rodeado por la areola, un área circular pigmentada (Imagen 1) (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

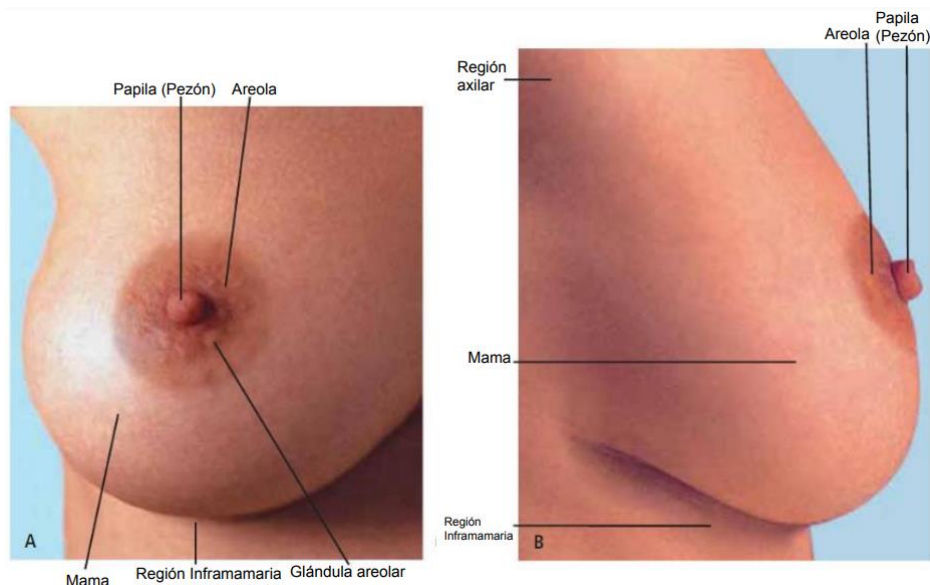


Imagen 1. A. Cara anterior de la mama derecha femenina de una persona que no tuvo partos. B. Cara lateral de la misma mama (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

1.1.1 Areola mamaria

Es una zona cutánea que regularmente es circular de aproximadamente 15-25 mm de diámetro, su color va a depender de la cantidad de pigmentación cutánea, siendo de un color rosáceo, en las mujeres que no han dado luz a ningún hijo, y de un color marrón, al resto de las mujeres (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

1.1.2 Papila mamaria (Pezón)

El pezón se halla en el centro de la areola, tiene una forma cilíndrica cónica truncada, midiendo aproximadamente de 10-12 mm. Presenta los orificios de desembocadura de los conductos galactóforos (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

1.1.3 Glándula mamaria

Bajo la piel y el tejido celular subcutáneo, la mama contiene en su interior a la glándula mamaria, que se presenta como una masa oval constituida por 15-20 lóbulos glandulares de forma cónica, cada uno siendo de función independiente. En la imagen 2 y 3 podremos examinar su anatomía gracias a un corte horizontal y un corte sagital de la mama respectivamente (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

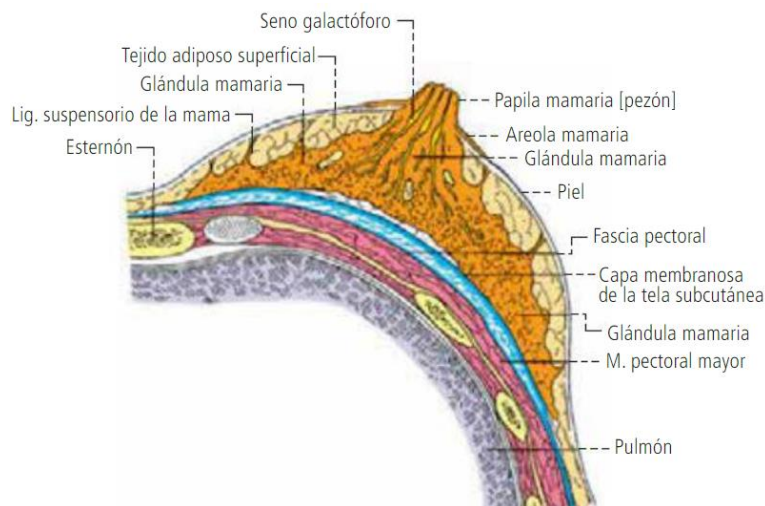


Imagen 2. Corte horizontal de la mama (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

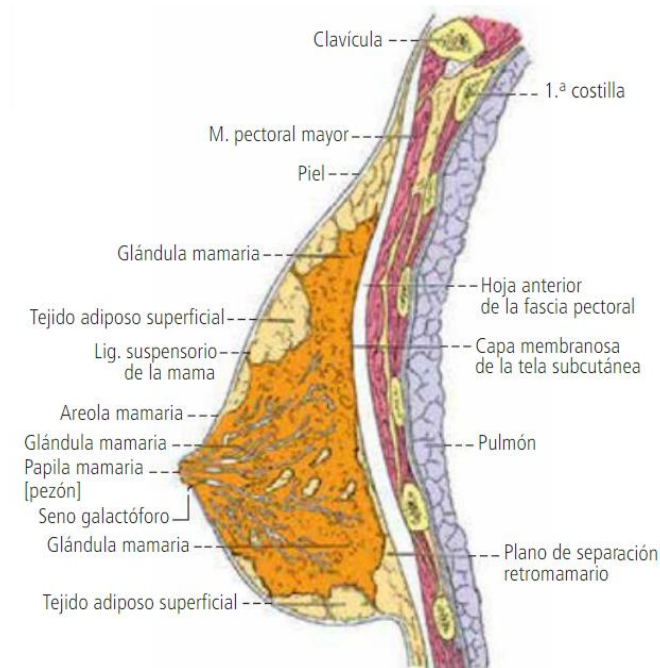


Imagen 3. Corte sagital de la mama (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

1.2 Vascularización de la mama

1.2.1 Arterias

De acuerdo con Piet y luego por Salmon, entre otros, la irrigación arterial de la mama deriva de: (Latarjet & Ruiz Liard, 2018; Moore L. et al, 2018).

- ✓ Las ramas mamarias mediales de las ramas perforantes y las ramas intercostales anteriores de la arteria torácica interna, que se van a originar en la arteria subclavia.
- ✓ Las arterias torácicas lateral y toracoacromial, ramas de la arteria axilar.
- ✓ Las arterias intercostales posteriores, ramas de la aorta torácica en los espacios intercostales 2º, 3º y 4º.

Algunas arterias llegan a la glándula mamaria que proceden directo de la arteria axilar, o de alguna de sus ramas, como podría ser las arterias: torácica lateral, torácica superior, subescapular o toracoacromial (Latarjet & Ruiz Liard, 2018). La imagen 4 muestra la irrigación arterial de la mama, en donde de la arteria subclavia (rectángulo negro) se ramifica en la arteria axilar (rectángulo azul) y la arteria torácica interna y sus ramas perforantes (rectángulo naranja), las cuales irrigan más a la glándula mamaria por ramas perforantes y de la arteria axilar, principalmente la arteria torácica lateral (rectángulo verde) (Moore L. et al, 2018).

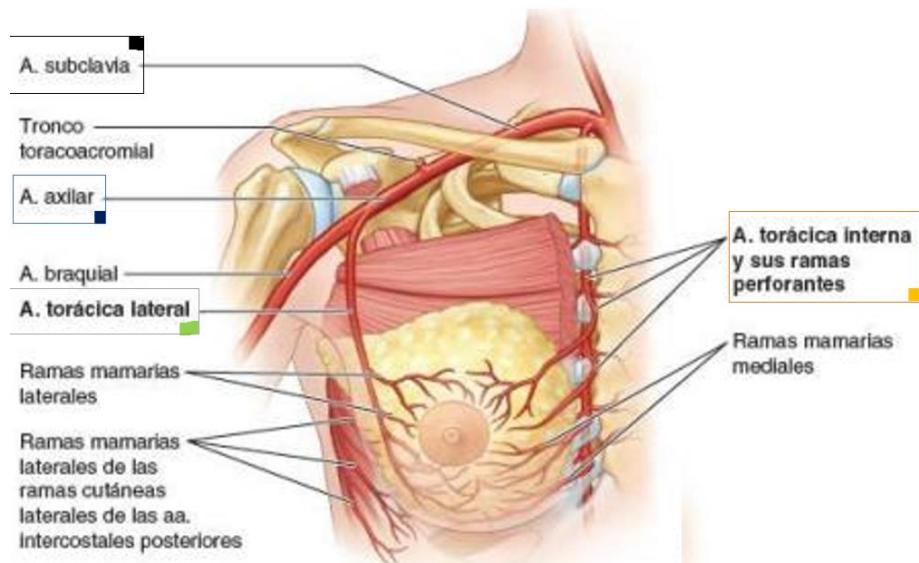


Imagen 4. Arterias de la glándula mamaria (vista anterior) (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

1.2.2 Venas

Las venas van a seguir un trayecto similar e inverso al arterial (Imagen 5): la vena subclavia (rectángulo negro) se ramifica en la vena axial (rectángulo verde) la cual se ramifica en la vena torácica lateral (rectángulo amarillo); y la vena subclavia se ramifica también en la vena torácica interna y sus ramas perforantes (rectángulo azul). El drenaje venoso de la mama se dirige principalmente en la vena axilar, aunque también drena una parte en la vena torácica interna (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

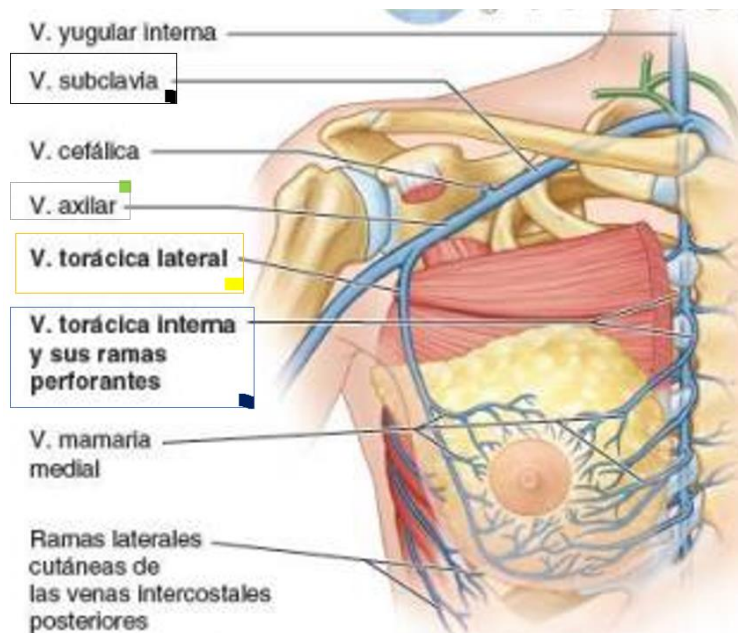


Imagen 5. Venas de la glándula mamaria (vista anterior) (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

1.2.3 Linfa

Los vasos linfáticos se van a reunir en cuadrantes: de los mediales van a perforar los primeros espacios intercostales, penetrando en el tórax drenando en los ganglios paraesternales. Los vasos linfáticos de los cuadrantes laterales de la mama van a desembocar en el grupo anterior de los ganglios axilares (García-Porrero & Hurlé M., 2005).

El drenaje linfático de la mama tiene un papel de suma importancia en la metástasis de las células cancerosas. La linfa pasará desde el pezón hacia la areola y los lóbulos de la glándula para el plexo linfático subareolar que, de ahí un 75% o mayor drena hacia los nódulos linfáticos axilares, y el porcentaje restante, en especial el de los cuadrantes mediales drena hacia los nódulos linfáticos paraesternales o hacia la otra mama (Imagen 6) (Moore L. et al., 2018).

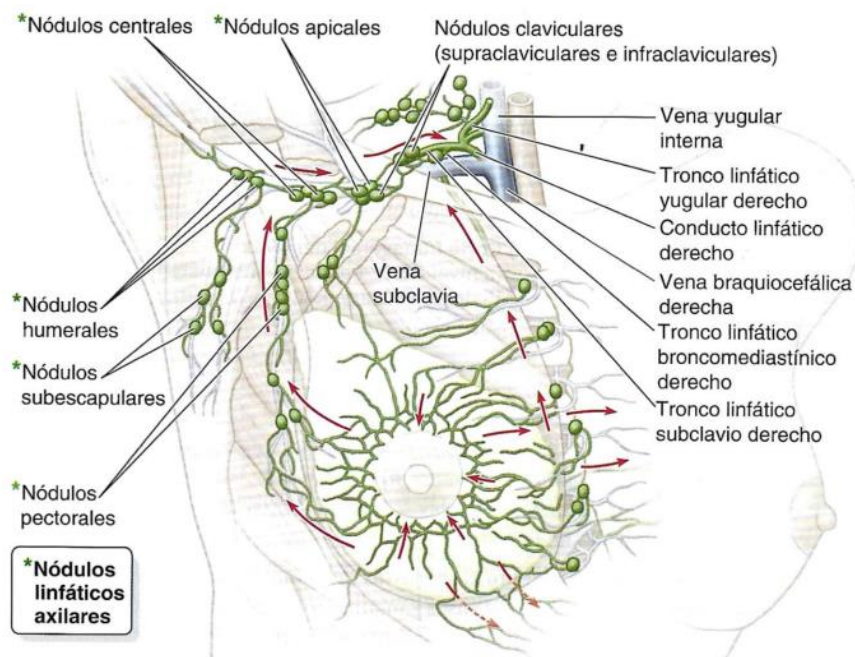


Imagen 6. Drenaje linfático de la mama. Con las flechas rojas indican el flujo linfático que proviene de la mama derecha (Moore L. et al., 2018).

1.3 Fisiología de la glándula mamaria

Las glándulas mamarias, que se encuentran localizadas en cada mama, producen y secretan leche para realizar la lactancia; cada glándula mamaria está conformada por 15 a 20 lóbulos, separados por tejido adiposo, cada uno formado por lobulillos que son más pequeños que contienen glándulas secretoras de leche denominadas alvéolos, que están conectados hacia el pezón, para transportarla; (Imagen 7) (Derrickson, 2018; Hall E. & Hall E., 2021).

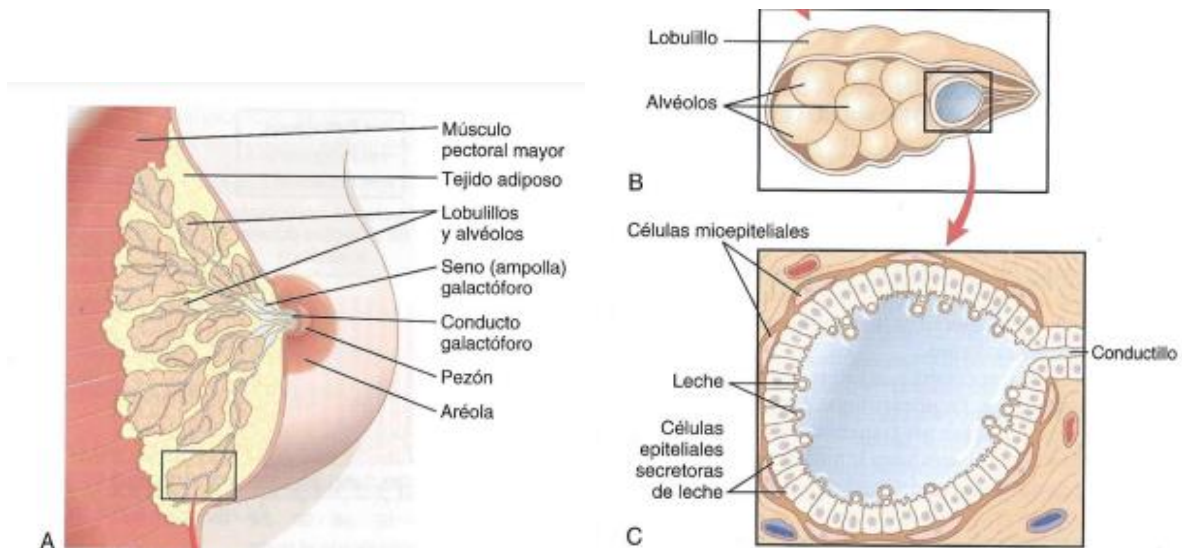


Imagen 7. La mama y sus lobulillos secretores, alvéolos y conductos que forman a la glándula mamaria (A), La siguiente imagen muestra a un lobulillo (B), las células secretoras de leche en un alvéolo (Hall E. & Hall E., 2021).

Las mamas empiezan a desarrollarse en la pubertad gracias a los estímulos de los estrógenos de la menstruación, este proceso va a despertar el crecimiento de la glándula mamaria y favorecer el depósito de grasa. Además, en el embarazo se produce un gran crecimiento de las mamas y el tejido glandular va a quedar preparado y desarrollado completamente para secretar leche (Imagen 8) (Hall E. & Hall E., 2021; Wojciech, 2020).

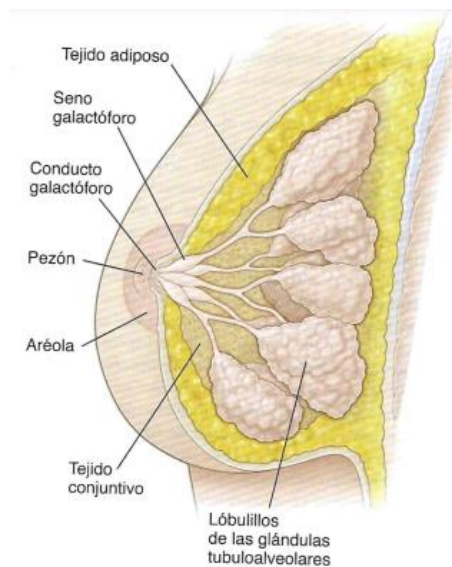


Imagen 8. Mama durante la lactancia (Wojciech, 2020).

1.4 Histología de la glándula mamaria

Las glándulas mamarias son glándulas tubuloalveolares que están ramificadas derivando de la epidermis, histológicamente se pueden observar de distinta manera ya sea sin estimulación o en etapa proliferativa, avanzada y de lactancia (Wojciech, 2020).

1.4.1 Glándula mamaria sin estimulación

El parénquima se encuentra disperso y compuesto en su gran mayoría por conductos. En la imagen 9 (izquierda) en el centro del campo se señalan varios conductos (C), en cada uno se observa una luz, estos conductos están rodeados de tejido conjuntivo laxo (TC [L]) que se aprecia mejor en la imagen 9 (centro), y en conjunto forman al lobulillo, señalándose dos unidades lobulillares del conducto terminal (ULCT). Lejos de esta unidad se encuentra tejido conjuntivo más denso (TC [D]), este tejido tendrá adipocitos (A) (Wojciech, 2020).

Con un mayor aumento, es posible ver algunos detalles adicionales como la diferencia entre tejido conjuntivo denso (TC [D]), que tiene fibras de colágeno más gruesas, y TC [L], con fibras más delgadas y más células por unidad de área y variedad de células. Se puede apreciar en la imagen 9 (derecha) un racimo de linfocitos (Lin) y en mayor aumento (recuadro), plasmocitos (P) (Wojciech, 2020).

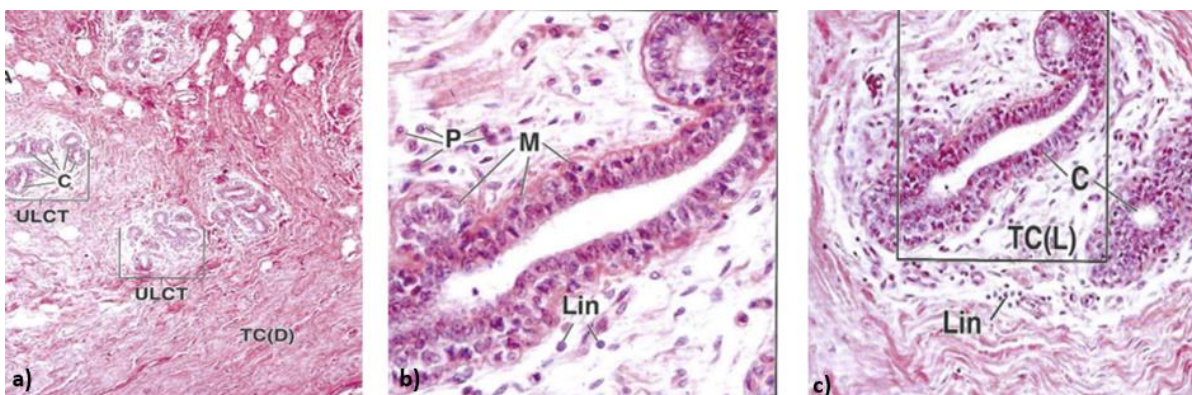


Imagen 9. Glándula Mamaria sin estimulación. Humana. H&E 80x (a) y 200x (b y c) (Wojciech, 2020).

1.4.2 Glándula mamaria en etapa proliferativa, avanzada y de lactancia

El desarrollo de los elementos de los conductos se presenta en la etapa proliferativa temprana, el de los elementos alveolares se evidencia en la etapa proliferativa avanzada. En la Imagen 10 podemos observar ULCT's en la etapa proliferativa avanzada, las unidades lobulillares se separan por un tabique angosto de tejido conjuntivo (T) denso. El TC dentro de la unidad lobulillar es un TC [L] más celular que tiene linfocitos y plasmocitos; los alvéolos están bien desarrollados, cada uno unido a un conducto. Los conductos interlobulillares (CL) están rodeados de TC [D], se puede observar un conducto intralobulillar que desemboca en un CL (flecha), el recuadro es un epitelio secretor (epitelio cilíndrico simple), en la base se logra

observar una célula mioepitelial (M) además de como plasmocitos (P) y linfocitos (Lin) (Wojciech, 2020).

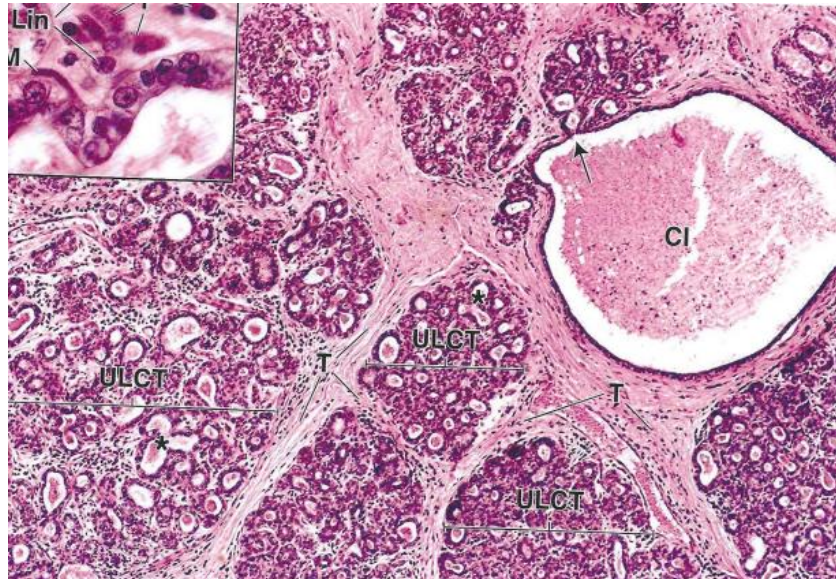


Imagen 10. Glándula Mamaria, etapa proliferativa avanzada. Humana. H&E 90x y recuadro 560x (Wojciech, 2020).

En imagen 11 se observa una muestra histológica de una glándula mamaria en lactancia, el osmio tiñe el componente lipídico de la secreción; en apariencia es similar a la de la etapa proliferativa avanzada, pero se puede diferenciar por la forma de los alvéolos que son más uniformes y su luz es más grande, pueden verse alvéolos (*). Se observan varios conductos intralobulillares (CI) (Wojciech, 2020).

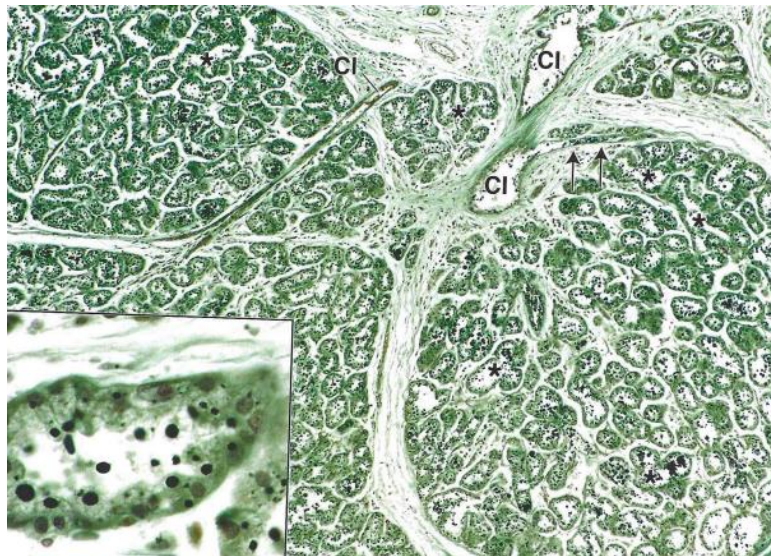


Imagen 11. Glándula Mamaria, periodo de lactancia. Humana. Verde de Metilo-Osmio 90x y recuadro 700x (Wojciech, 2020).

Capítulo 2. Anatomía, Fisiología e Histología de los pulmones

2.0 Introducción

El sistema respiratorio está compuesto por los dos pulmones y por vías respiratorias que los comunican con el exterior; este sistema permite la entrada del oxígeno, así como la salida de dióxido de carbono.

- **Vías respiratorias:** También conocidas como ventilatorias, comprenden la nariz, cavidades nasales, laringe, vías respiratorias, tráquea y los bronquios, son recorridas por el aire inspirado y espirado.
- **Los pulmones:** Son los conductos aéreos (bronquios), sus vasos (funcionales y de nutrición), sus nervios, sus ganglios y vasos linfáticos (Latarjet & Ruiz Liard, 2018; Wojciech, 2020).

2.1 Anatomía de los pulmones

2.1.1 Pulmones

El pulmón es un órgano par, en donde la edad será un gran factor que define ciertas modificaciones. Tiene forma de un semicono de color rosado claro, separados por el mediastino y por los órganos que este contiene. Cada pulmón consta de: (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

- **Un vértice:** Ubicado en el extremo superior romo del pulmón que asciende por encima de la 1° costilla hacia el interior de la raíz del cuello (cubierta de pleura cervical).
- **Una base:** Ubicada en la superficie inferior cóncava del pulmón (opuesta al vértice), donde se acomoda y descansa en la cúpula homolateral del diafragma.
- **Dos o tres lóbulos:** Creados por una o dos fisuras.
- **Tres bordes:** Anterior, posterior e inferior.

Los dos pulmones poseen diferencias que los caracterizan.

El pulmón derecho presenta fisuras oblicua derecha y horizontal que divide al pulmón en tres lóbulos derechos (superior, medio e inferior), es más grande y pesado que el izquierdo, aunque es más corto y ancho gracias a que la cúpula derecha del diafragma es más alta y por el corazón y el pericardio van más a la izquierda, su borde anterior es relativamente recto (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

El Pulmón izquierdo presenta una fisura oblicua izquierda que lo divide en dos lóbulos izquierdos (superior e inferior), su borde anterior presenta una profunda incisura cardiaca. Las diferencias antes mencionadas de los pulmones las podemos observar en la imagen 12 donde se presenta una vista anterior y una vista lateral de los pulmones (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

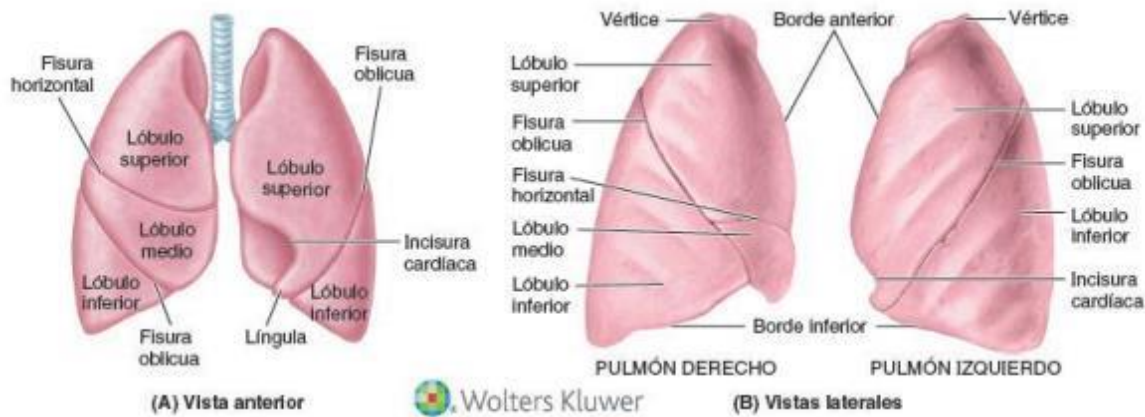


Imagen 12. Vista Anterior y Vista Lateral de los pulmones (Moore L. et al., 2018).

La cara costal del pulmón, es grande lisa y convexa, relacionada con la pleura costal que la separa de las costillas, cartílagos costales y músculos intercostales íntimos. Su porción posterior se relaciona con los cuerpos de las vértebras torácicas (imagen 13 y 14) (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

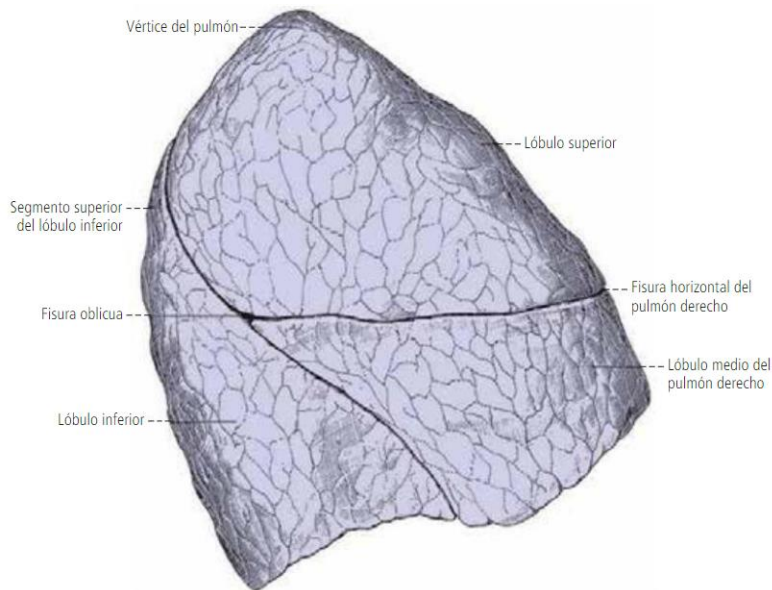


Imagen 13. Cara costal del pulmón derecho (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

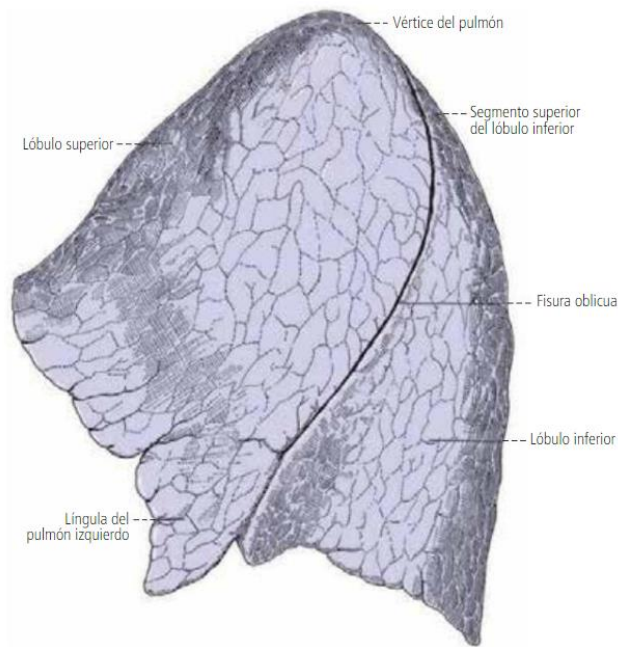


Imagen 14. Cara costal del pulmón izquierdo (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

La cara mediastínica del pulmón es cóncava por su relación con el mediastino medio, que tiene el pericardio y corazón, también incluye el hilio que recibe a la raíz del pulmón (Imagen 15 y 16) (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

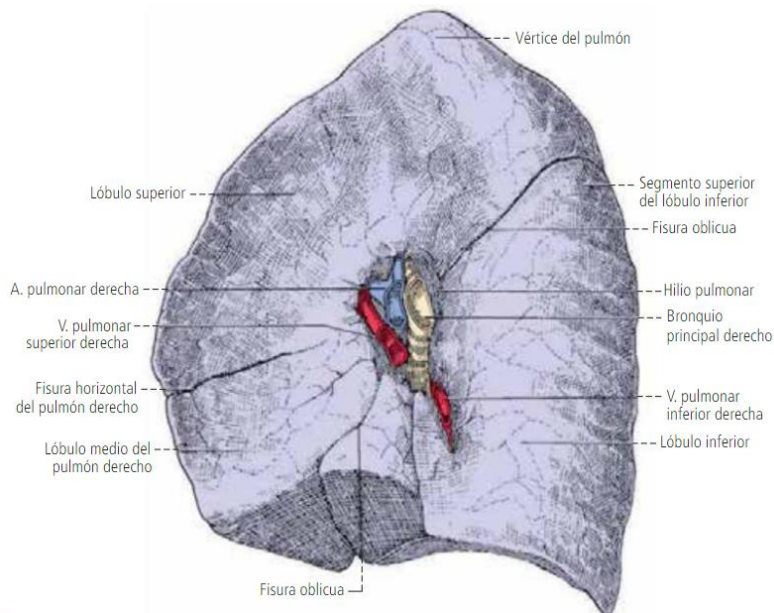


Imagen 15. Cara mediastínica del pulmón derecho (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

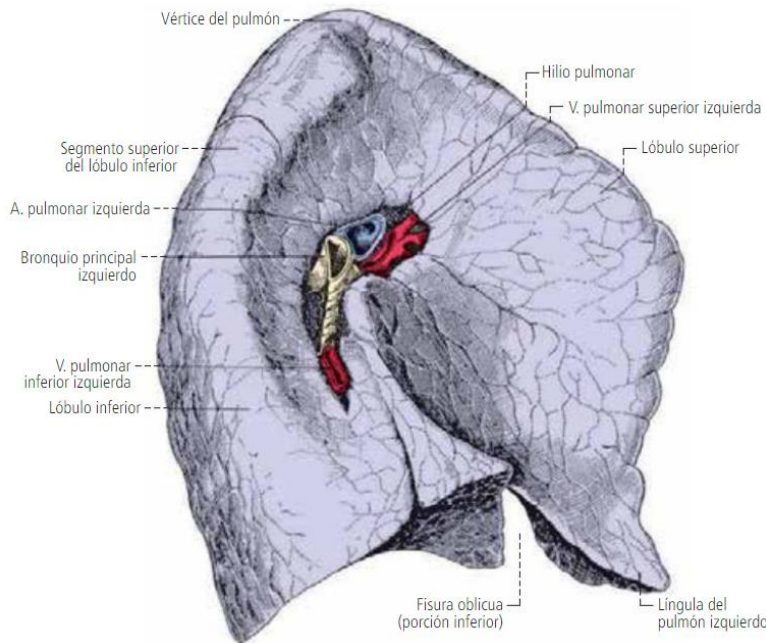


Imagen 16. Cara mediastínica del pulmón izquierdo (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

La cara diafragmática del pulmón también es cóncava y forma la base del pulmón; esta concavidad es más profunda en el derecho gracias a la posición más alta de la cúpula derecha (imagen 17 y 18) (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

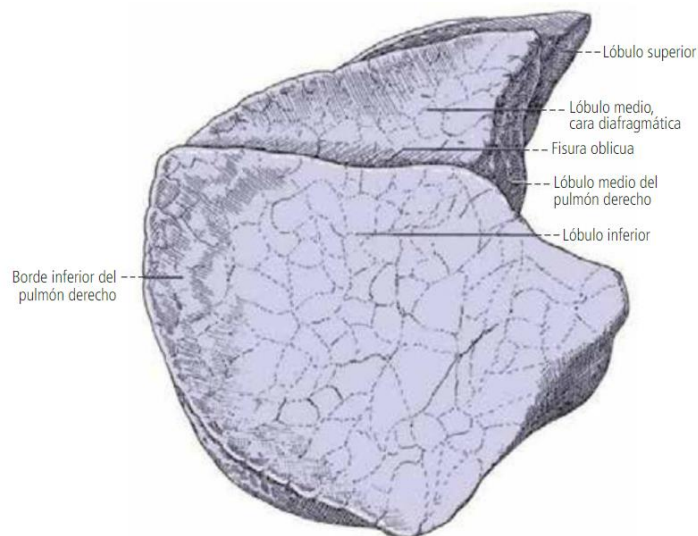


Imagen 17. Cara diafragmática del pulmón derecho (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

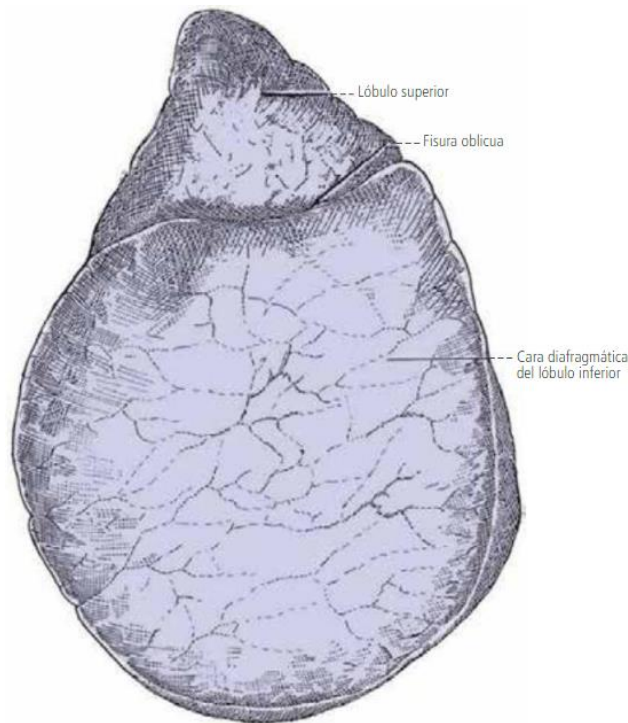


Imagen 18. Cara diafragmática del pulmón izquierdo (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

Respecto a los bordes del pulmón:

- El anterior es donde la cara costal y mediastínica se encuentran anteriormente y cubren al corazón;
- El inferior circunscribe la cara diafragmática del pulmón, y separa esta cara con la cara costal y mediastínica;
- El posterior del pulmón es donde la cara costal y mediastínica se encuentran posteriormente (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

El hilio pulmonar es un área en forma de cuña en la cara mediastínica de cada pulmón, por donde las estructuras que forman la raíz pulmonar (Bronquios, arterias, venas, plexos nerviosos y vasos linfáticos) entran o salen del pulmón (Imagen 19) (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

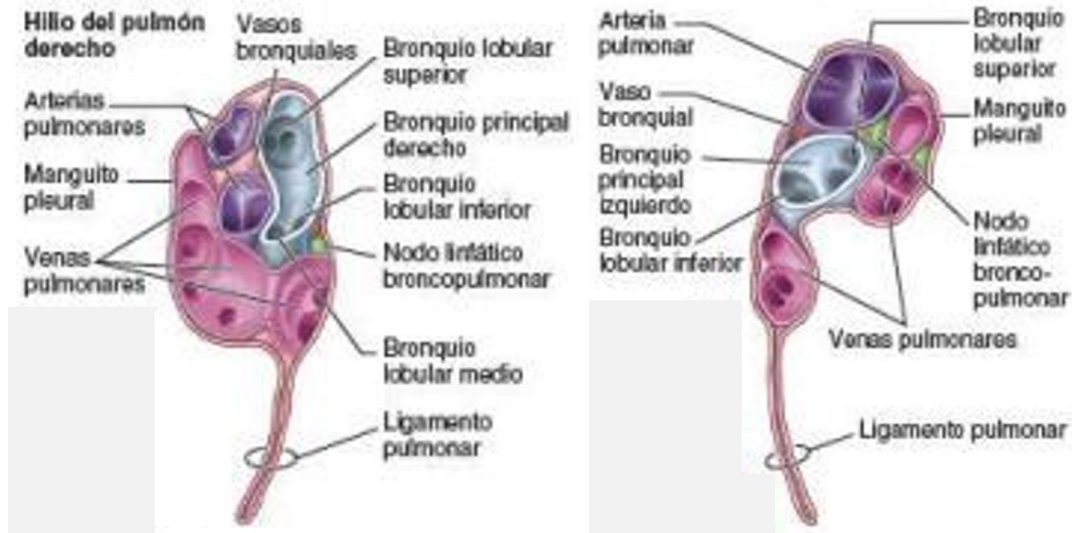


Imagen 19. Hilio del pulmón derecho e izquierdo (Moore L. et al., 2018).

2.1.2 Árbol bronquial

El árbol bronquial se refiere a los bronquios principales y a todas sus ramas; los bronquios son los conductos que van a permitir la entrada del aire a los pulmones (imagen 20), los principales serán los primeros bronquios en ramificarse después de la bifurcación de la tráquea. Estos bronquios son más anchos y entran en los pulmones, donde continúan ramificándose en bronquios secundarios, llamados bronquios lobares, que luego se ramifican en bronquios terciarios (segmentarios). Estos continúan ramificándose hasta llegar a la última sexta generación (partición) de los bronquios. Cada generación, comenzando por los primeros, se sustenta en cartílagos en sus paredes. Después de la sexta generación, los conductos son demasiado estrechos para ser sostenidos por cartílago, por lo que se denominan bronquiolos (pequeños bronquios) (imagen 21 y 22) (Latarjet & Ruiz Liard, 2018; Moore L. et al., 2018).

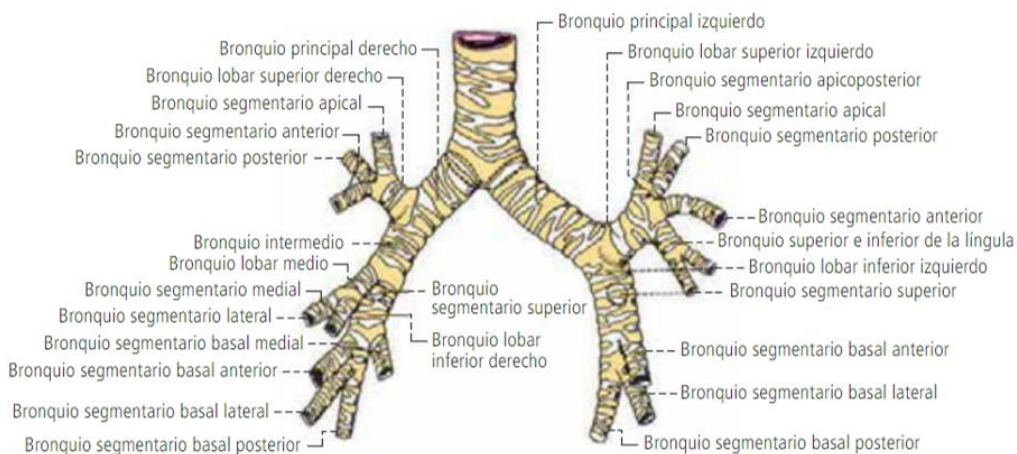


Imagen 20. Bronquios principales y sus ramificaciones (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

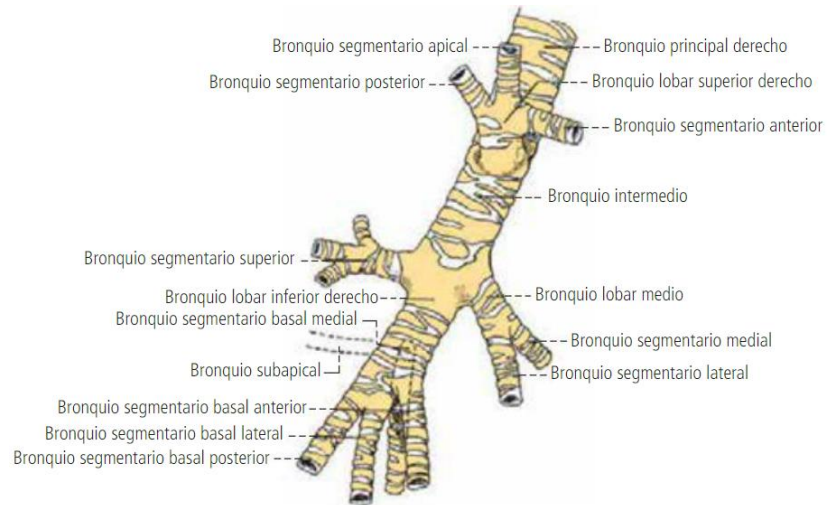


Imagen 21. Vista lateral del bronquio principal derecho (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

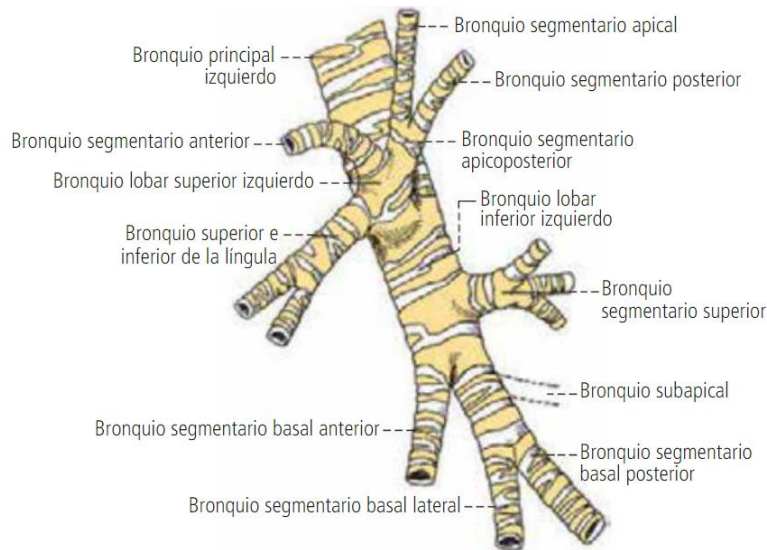


Imagen 22. Vista del bronquio principal izquierdo (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

2.2 Vascularización de los pulmones

Los pulmones tienen una doble vascularización sanguínea:

- **Funcional:** asegurará que pase la sangre procedente del corazón derecho, donde se realizará la hematosis antes de llegar al corazón izquierdo (**Circulación Pulmonar o Pequeña Circulación**).
- **Nutricional:** Es la que va a proporcionar los nutrientes a los tejidos bronquiales y pulmonares (**Circulación Sistémica o Gran Circulación**) (Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

Cada pulmón tiene una arteria pulmonar que lo irriga y dos venas pulmonares que drenan la sangre procedente de él (Imagen 23) (Moore L. et al., 2018).

2.2.1 Arterias

Las arterias derecha e izquierda se originan del tronco pulmonar que van a transportar sangre pobre en oxígeno hacia los pulmones (venosa) para poderse oxigenar, cada arteria pasa a formar la raíz del pulmón correspondiente y se divide en arterias lobulares. Las arterias lobulares superiores para el lóbulo superior se originan antes de entrar al hilio, va bajando dentro del pulmón hasta llegar posterolateral al bronquio principal como arteria lobular inferior izquierdo y media del derecho. Las arterias lobulares se dividen en las arterias segmentarias terciarias. Los bronquios y las arterias se ramifican simultáneamente y recorren caminos paralelos (Moore L. et al., 2018).

2.2.2 Venas

Las venas, superior e inferior en cada lado, transportan la sangre rica en oxígeno (arterial) desde los lóbulos de cada pulmón hasta el atrio izquierdo del corazón. Las venas siguen un camino distinto al de las arterias y bronquios, recibiendo sangre desde los segmentos broncopulmonares adyacentes mientras se dirige hacia el hilio (Moore L. et al., 2018).

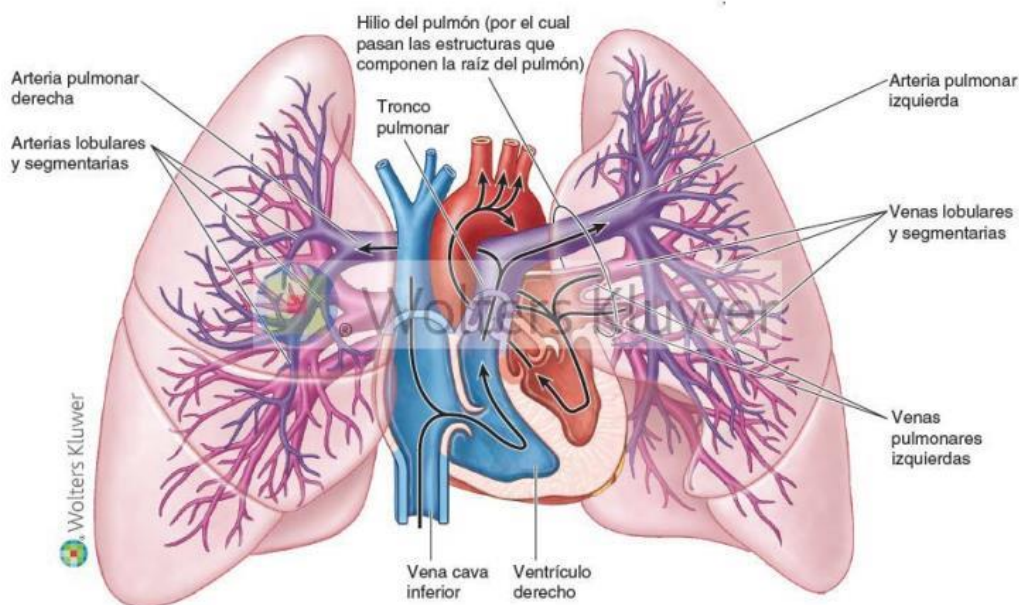


Imagen 23. Circulación pulmonar (Moore L. et al., 2018).

2.2.3 Linfa

Los vasos linfáticos del pulmón están organizados en una rica red tanto en la superficie como en el interior. El líquido linfático fluye hacia los ganglios linfáticos superiores e inferiores de la tráquea y los bronquios, y pasa a través de nódulos pulmonares y nódulos broncopulmonares, o directamente. Parte del líquido linfático fluye hacia los ganglios linfáticos del mediastino posterior. Los vasos linfáticos de la

periferia pulmonar seguirán el eje bronquial y traspasarán en los nodos linfáticos que se dividirán en tres (García-Porrero & Hurlé M., 2005; Latarjet & Ruiz Liard, 2018).

- **Nodos Lobares:** Están agrupados alrededor de donde se originan los bronquios lobares.
- **Nodos de la Raíz Pulmonar:** Están en relación con el bronquio principal.
- **Nodos Mediastínicos:** Están divididos en diferentes grupos en relación con la bifurcación traqueal y de los ejes verticales del mediastino.

Toda la linfa del pulmón sale por la raíz pulmonar y drena en los nódulos linfáticos traqueobronquiales. El lóbulo inferior de los pulmones drena en los nódulos traqueobronquiales inferiores situados centralmente, drenando principalmente en el lado derecho (amarillo). El resto de los lóbulos de cada pulmón drenan en los nódulos traqueobronquiales superiores homolaterales (verde). De aquí la linfa atraviesa varios nódulos paratraqueales (azul) y entran en los troncos mediastínicos (Imagen 24) (Moore L. et al, 2018).

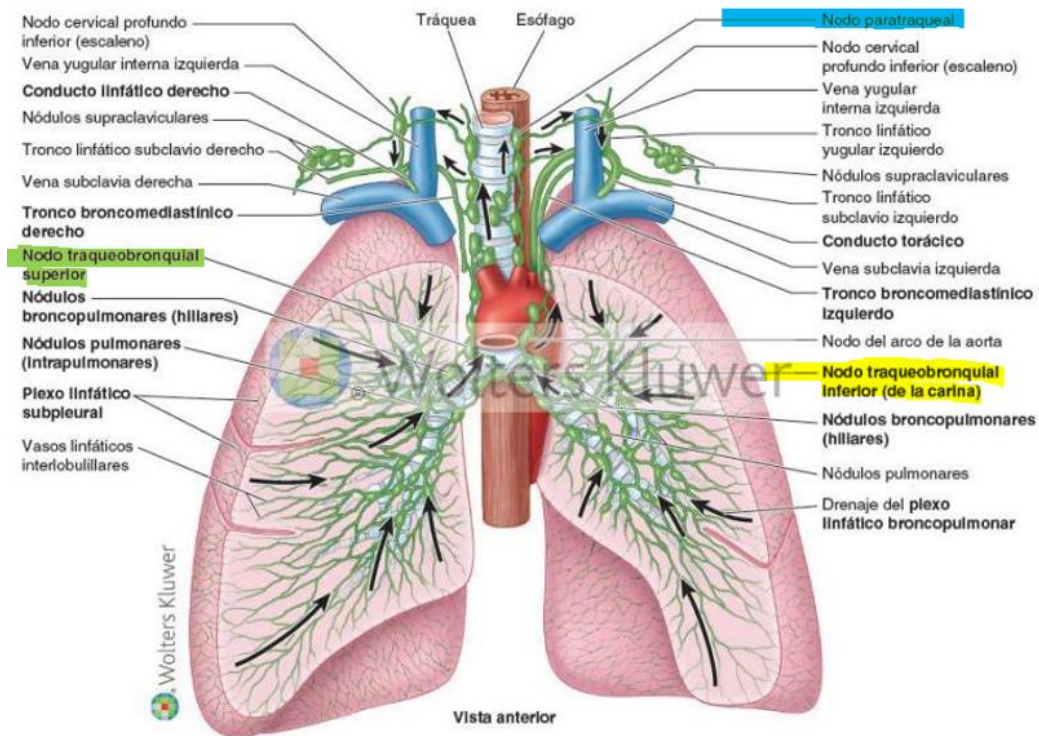


Imagen 24. Drenaje linfático pulmonar (Moore L. et al., 2018).

2.3 Fisiología del pulmón

La función importante del sistema respiratorio y en especial de los pulmones es suministrar el oxígeno al organismo y eliminar el dióxido de carbono por la respiración que se puede describir en cinco pasos: (Derrickson, 2018; Hall E. & Hall E., 2021).

1. **Ventilación:** El aire va al interior y al exterior de los pulmones. El movimiento del aire hacia los pulmones se le conoce como inspiración o inhalación (ingresa oxígeno). El movimiento del aire hacia el exterior se le conoce como espiración o exhalación (sale dióxido).
2. **Intercambio gaseoso pulmonar:** Se intercambia gases entre los alvéolos y la sangre de los capilares pulmonares (se va a ganar oxígeno).
3. **Transporte del oxígeno y del dióxido de carbono por la sangre:** Transporta el oxígeno desde los pulmones a las células tisulares del cuerpo.
4. **Intercambio gaseoso sistémico:** Se intercambia gases entre la sangre de los capilares sistémicos y las células tisulares del cuerpo (los capilares sistémicos ganas dióxido y pierden oxígeno).
5. **Respiración celular:** Las células consumen oxígeno y liberan dióxido de carbono mientras las reacciones metabólicas degradan nutrientes para producir adenosín trifosfato (ATP).

2.4 Histología de los pulmones

La histología del pulmón es distinta de acuerdo con la división del árbol bronquial, tiene distintas características como se presenta en la imagen 25 (Wojciech, 2020).

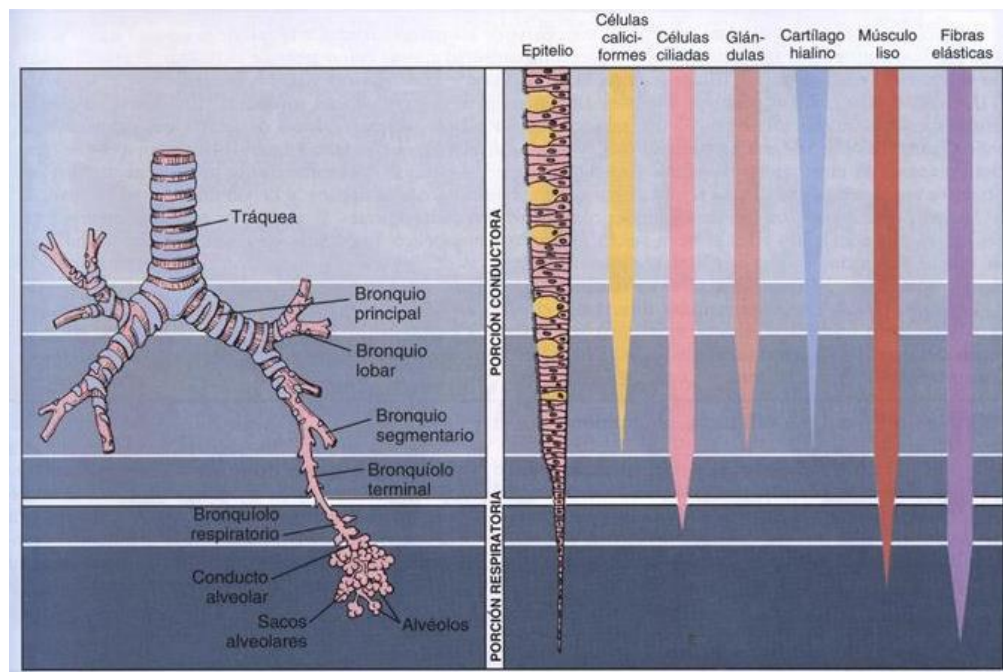


Imagen 25. Divisiones del árbol bronquial y resumen de sus características histológicas (Wojciech, 2020).

2.4.1 Bronquio

Los bronquios pueden identificarse por sus placas de cartílago y una capa circular de músculo liso, cada vez más evidente conforme a la disminución de la cantidad de cartílago. Como se muestra en la imagen 26 podemos observar una luz estrellada (LE), cubierta de epitelio respiratorio que son células de epitelio pseudoestratificado columnar (EP), tejido conectivo, y cartílago hialino (Histology Channel, 2019; Wojciech, 2020).

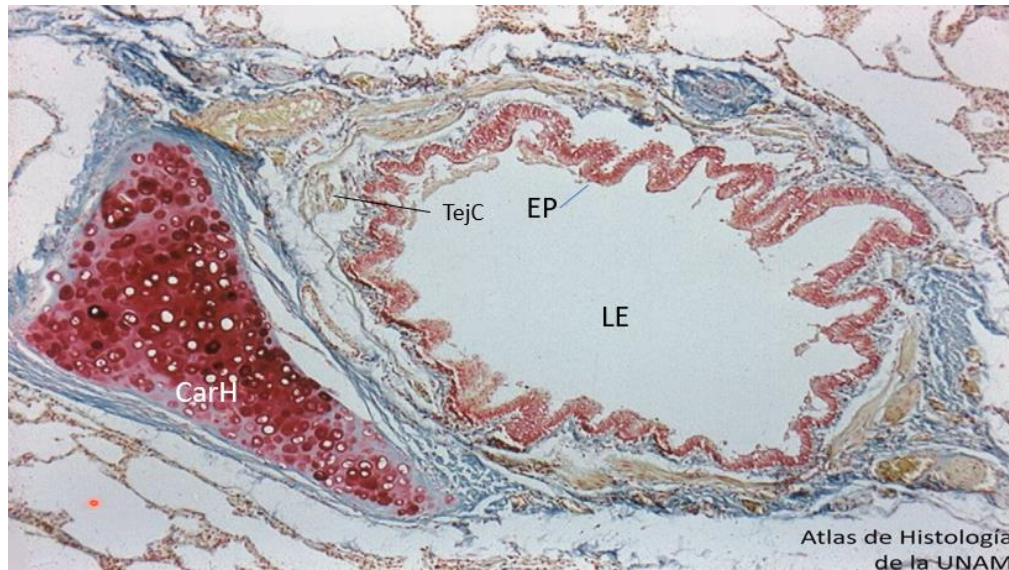


Imagen 26. Bronquio humano (No refiere tinción, ni aumento) (Histology Channel, 2019).

2.4.2 Bronquiolo

En la imagen 27 se muestra un bronquiolo (B) típico que tiene a su lado vasos sanguíneos (VS). Una característica importante de la pared bronquial son los haces de músculo liso (ML) y el epitelio de revestimiento (Wojciech, 2020).

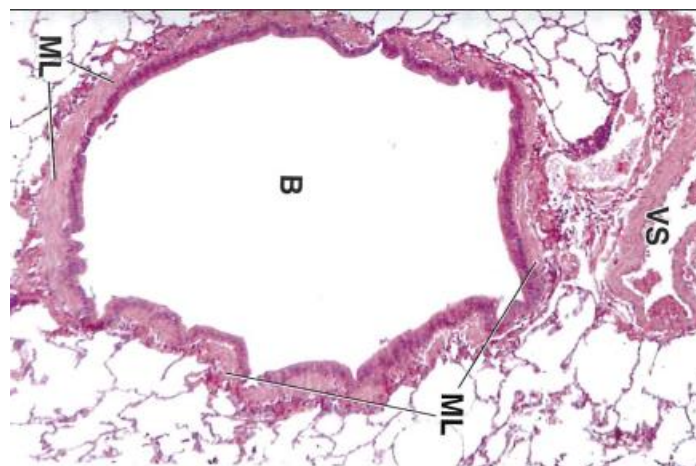


Imagen 27. Bronquiolo. Pulmones. Humano. H&E. 75x (Wojciech, 2020).

2.4.3 Bronquiolos terminales y bronquiolos respiratorios

En la imagen 28 se puede observar que el corte es longitudinal de un segmento del bronquiolo que se ramifica en dos bronquiolos respiratorios (BR), que se denomina bronquiolo terminal. Se observa cartílago (Car) en la pared bronquial donde se produce la ramificación, junto al Bronquiolo hay un VS y un nódulo linfático (Lin) (Wojciech, 2020).

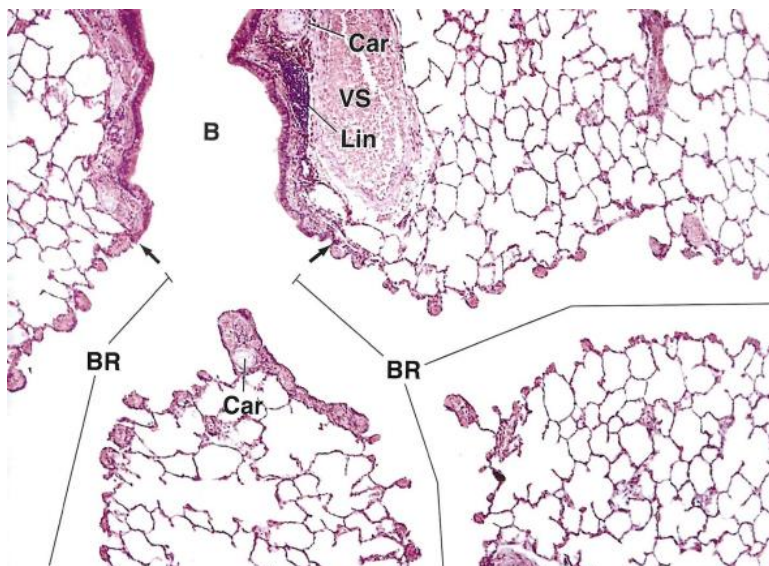


Imagen 28. Bronquiolo terminal y bronquiolos respiratorios. Pulmón. Humano. H&E 75x (Wojciech, 2020).

2.4.4 Alveolos

Los alvéolos que comparten una abertura común se les denomina saco alveolar (SA), mientras que aquellos que forman un tubo se les denomina conductos alveolares (CA), la superficie exterior del pulmón es la serosa (S). Todo esto se puede observar en la imagen 29 (Wojciech, 2020).

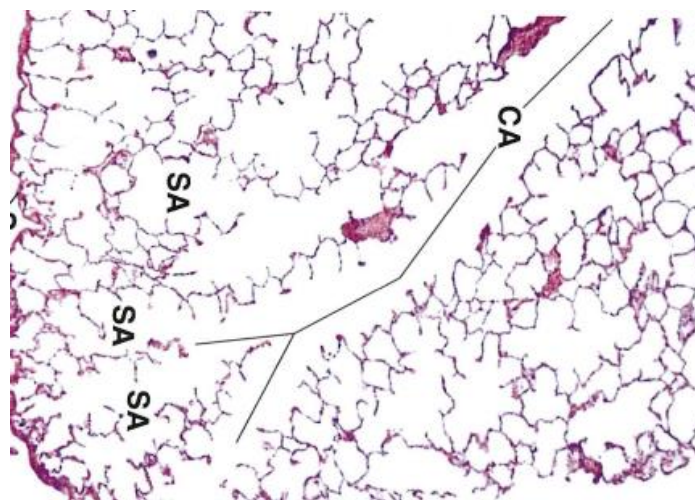


Imagen 29. Alvéolos. Pulmones. Humano. H&E 75x (Wojciech, 2020).

Capítulo 3. Generalidades del cáncer

3.1 Introducción

El cáncer se caracteriza por ser un padecimiento en el cual el organismo tiene un crecimiento incontrolado de células anormales, llegando a tener una diseminación de estas a otras partes del cuerpo (Cacho Díaz, 2020; Instituto Nacional del Cáncer (NCI), 2021).

3.2 Definiciones

Aquí podemos definir ciertos conceptos claves para el entendimiento del proceso que conlleva al cáncer:

- **Diseminar:** Esparcir o distribuir sobre un área grande o extensión (NCI, 2011e).
- **Hiperplasia:** Es el aumento del número de células en un tejido u órgano. Aun las células no son cancerosas, pero pueden volverse cancerosas (NCI, 2011k).
- **Displasia:** Mientras en la hiperplasia aumenta el número, en la displasia las células comienzan a tener cambios en su tamaño, forma y organización dentro de un tejido o un órgano, las cuales pueden observarse bajo el microscopio; aun no es cáncer, pero puede llegar a convertirse. Puede ser leve, moderado o grave de acuerdo con el aspecto de la célula y la cantidad de tejido u órgano afectado (NCI, 2011f).

En la imagen 30 se observa en un esquema como las células normales pueden convertirse en células cancerosas, pero antes de transformarse, pasan por la hiperplasia y la displasia; primero aumentando el número de células en el órgano o tejido (parece normal bajo el microscopio), luego empiezan con cambios en su tamaño, forma y su organización (NCI, 2011k, 2011f).

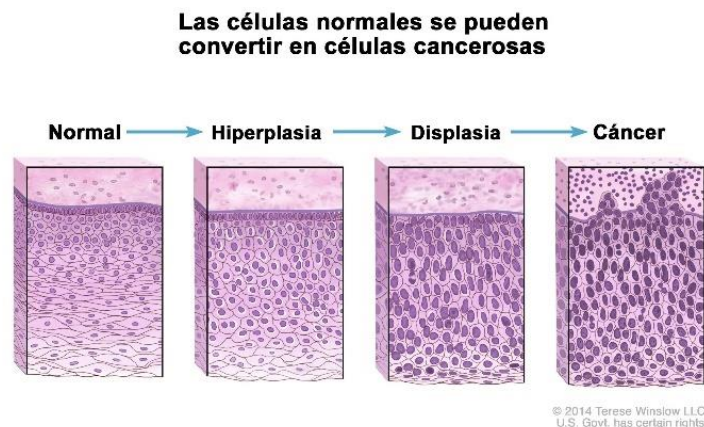


Imagen 30. Transformación de células normales en cancerosas (NCI, 2011k, 2011f).

- **Carcinoma *in situ*:** Se define como las células anormales de la displasia que ya parecen cancerosas, habrá un crecimiento incontrolado de ellas pero que van a permanecer en su sitio de origen; en un momento dado pueden ser cancerosas y diseminarse a otros tejidos. (imagen 31) (NCI, 2011c).

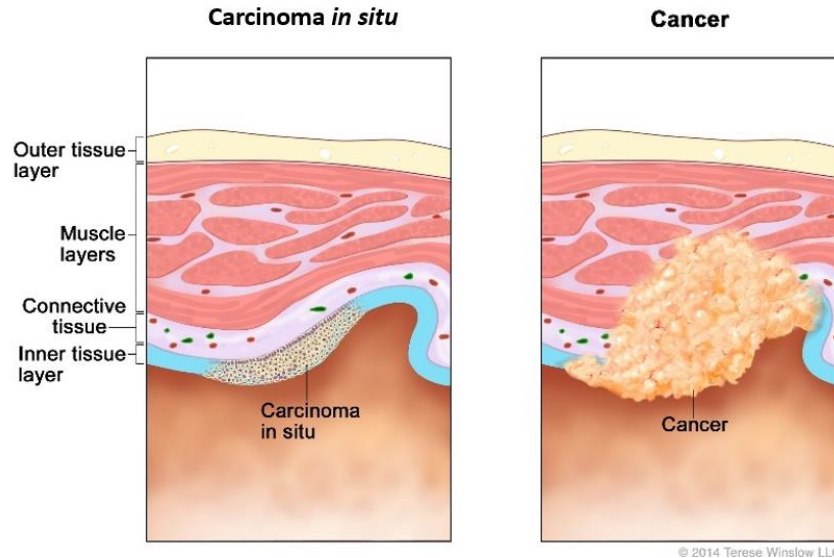


Imagen 31. Diferencia esquemática del carcinoma *in situ* y el cáncer (NCI, 2011c).

Hay genes que están involucrados en el proceso, los cuales pueden producir una proteína que va a suprimir tumores, ayudando a controlar la multiplicación celular, se les denomina genes supresores de tumores (NCI, 2011j).

Otros genes están implicados en el crecimiento celular normal, conocidos como protooncogenes, que al tener algún cambio o mutación se le llama oncogén, los cuales están involucrados en el crecimiento y división normal de las células; además, pueden provocar que las células normales se conviertan en células cancerosas y crezcan en el cuerpo (NCI, 2011r, 2011p).

Sabiendo estos conceptos podríamos definir al tumor como una masa anormal de tejido que se forma en el momento en que las células anormales crecen y se dividen más de lo usual o no mueren (NCI, 2011s). Pueden clasificarse en tumores benignos y malignos (imagen 32) (Curiosoando, 2017):

- × **Tumor Benigno:** Estos tumores no son cancerosos que pueden crecer mucho pero no se diseminan, ni invaden los tejidos cercanos u otras partes.
- × **Tumor Maligno:** Estos tumores son cancerosos ya que pueden diseminarse o invadir los tejidos cercanos y otras partes del cuerpo, mediante el sistema sanguíneo y linfático (**Cáncer**).

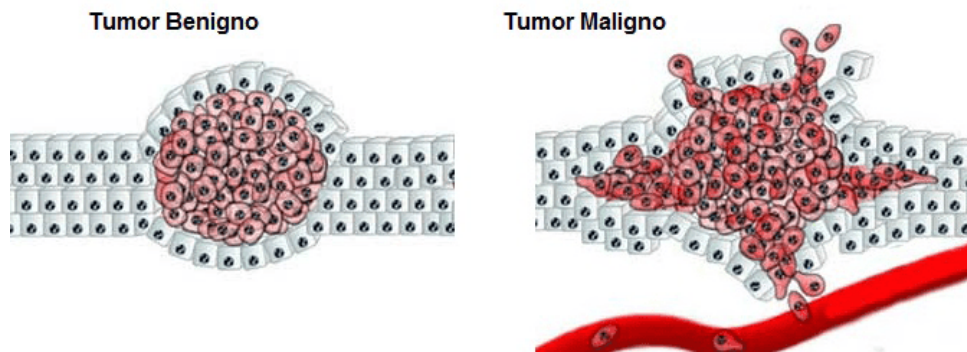


Imagen 32. Esquematización del Tumor Benigno y Maligno (Curiosoando, 2017).

3.3 Contexto histórico

Durante mucho tiempo se ha pensado en el cáncer como una enfermedad moderna, pero, muy al contrario, es una enfermedad que ha dejado huellas en el cuerpo desde la antigüedad, que la mayoría de ellos no podía entender. En breve se presenta una tabla (tabla 1 en la página 26) de la historia y/o eventos históricos importantes del cáncer (Forero & Cardona, 2021).

Tabla 1. Eventos mas importantes de la historia del cáncer (Conocimiento, 2020; Forero & Cardona, 2021).

Año	Evento importante
1550 a.C.	En el papiro de Edwin Smith y George Ebers se describen posibles canceres, principalmente en el pecho (mama, ocho casos), no tienen tratamiento, se trata de cauterizar, pero no hay éxito.
440 a.C.	Heródoto, pensador griego y el padre de la historia registro en <i>Los nueve libros de la historia</i> , el primer caso documentado sobre curación y tratamiento de cáncer.
400 a.C.	Hipócrates fue el primero en describir los tumores usando los términos <i>carcinosis</i> y <i>carcinoma</i> de aquí fue que nació la palabra cáncer .
1713	Bernardino Ramazzino observó una alta incidencia de cáncer de seno en las monjas y no el cervical (lo atribuyo a la abstinencia), donde dio la importancia de los factores hormonales.
1761	Giovanni Morgagni realizo autopsias para relacionar a la enfermedad con los hallazgos patológicos, con ello puso las bases para el estudio.
1829	Joseph Claude Anthelm Recamier fue el primero en reconocer la metástasis del cáncer y realizar estudios sobre esta situación en la enfermedad.
1874	Campbell De Morgan razono que el cáncer se originaba de un tumor primario y después se extiende por los ganglios.
1895	Wilhelm Conrad Röntgen descubrió los rayos X, que facilito la detección de los tumores de manera no invasiva.
1899	Tage Anton Ultimius Sjogren fue el primero en tratar el cáncer de forma exitosa utilizando rayos X.
1914	Theodor Boveri propuso la teoría que relaciona el cáncer con la presencia de mutaciones somáticas y anomalías citogenéticas de orden cromosómicos.
1915	La universidad de Tokio indujo a los animales de laboratorio para los tumores, lo cual abrió el camino de las investigaciones.
1927	Egag Moniz creo el primer arteriograma permitiendo la localización y cirugía de los tumores cerebrales
1958	El Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. curo el primer tumor solido con quimioterapias.
1976	Harold Varmus y Michael Bishop descubrieron el primer oncogén.
1977	El Comité Americano de Cáncer (AJCC) publico las primeras pautas para el sistema de estadificación T(tamaño del tumor primario)N(relación con estructuras)M(presencia de metástasis).
1986	Stephen Friend junto a otros investigadores logran aislar el gen retinoblastoma, un gen supresor de tumores más conocido.
2003	Se completa el Proyecto Genoma Humano que permitió tipificar mas de 20,000 genes determinando sus secuencias incluidas en más de 3 billones de pares de bases.
2010	Nace la oncología de precisión.
2017	Introducción de la biopsia liquida (BL).

3.4 Tipos de tumores

Los tipos de tumores se pueden clasificar por el origen del tejido embrionario del que deriva: (Instituto Nacional del Cáncer (NCI), 2021; Sociedad Americana de Oncología Clínica, 2020).

- ⊗ **Carcinoma:** Tumor que proviene de la piel o tejido que cubre la superficie de los órganos internos y a las glándulas internas. Normalmente este tipo de tumores vienen de los cánceres de mama, pulmón, colón, y próstata.
- ⊗ **Leucemias:** Tumor maligno de las células hematopoyéticas de la médula ósea (Proliferan como células), comienza con células sanguíneas anormales que proliferan incontroladas. Las leucemias más comunes son la linfocítica aguda, linfocítica crónica, mieloides aguda y mieloides crónica.
- ⊗ **Linfomas:** Tumor maligno que proviene del sistema linfático, los linfomas tienden a crecer como unas masas tumorales. Los linfomas más comunes son el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.
- ⊗ **Sarcomas:** Son como malformaciones que provienen de tejidos que sostienen y conectan el cuerpo. Este tipo de tumor puede desarrollarse en cartílagos, grasa, huesos, nervios, vasos sanguíneos o linfáticos, tendones y articulaciones.

3.5 Características de la célula cancerosa

Las características se pueden dividir en las que son propias de las células cancerosas y las que implican una interacción: (Instituto Nacional del Cáncer (NCI), 2021; Lisker et al., 2013).

Características que son propias de las células:

- Alteración del metabolismo energético celular.
- Arreglo desorganizado de células.
- El volumen citoplasmático pequeño a comparación del núcleo.
- Evasión de la respuesta inmune.
- Grandes cantidades de células de forma anormal dividiéndose.
- Incapacidad de responder a señales de frenar la proliferación.
- Inestabilidad genómica.
- La variación del tamaño y la forma de la célula.
- Límites del tumor deficientemente definidas.
- Pérdida de características de células especializadas normales.
- Resistencia a la inducción fisiológica o farmacológica de muerte.

Características que implican la interacción con el entorno:

- Capacidad de poder inducir angiogénesis tumoral.
- Capacidad de poder invadir tejidos vecinos y poder diseminar por sangre a órganos lejanos.
- Capacidad de poder reclutar células normales que puedan apoyar la progresión tumoral.
- Microambiente con características proinflamatorias.

3.6 Etapas del desarrollo del cáncer

Douglas Hanahan y Robert Weinberg (2000) propusieron un modelo con seis cambios fisiológicos celulares: (Hernández, 2017).

- 1) Inmortalidad (Inmortalidad celular continua y replicación ilimitada).**
- 2) Producción de señales de “avance” (señales de los oncogenes).**
- 3) Anulación de las señales de “paro” (anti-crecimiento de los genes supresores de tumoral).**
- 4) Resistencia a la muerte celular (apoptosis).**
- 5) Angiogénesis (inducción de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos).**
- 6) Metástasis (diseminación a otros tejidos, órganos).**

El cáncer una vez que se origina, se puede manifestar, pero de una forma distinta de acuerdo con el tipo de cáncer, la edad del paciente, el género del paciente, la dieta que tiene, etc. (NCI, 2015c). Normalmente el cáncer tiene tres fases generales con subetapas en cada una: La formación del tumor primario benigno, la progresión *in situ* y la invasión y metástasis (tumor maligno) (Luque Cabrera & Herráez Sánchez, 2002).

1. **Tumor Primario Benigno:** Esta primera etapa se le conoce como carcinogénesis tumoral o tumorogénesis, esta etapa es la que más se ha estudiado y es la que mejor se conoce
Inicia con la célula progenitora del cáncer que surge de un tejido por la mutación de algún gen, dando lugar a un clon de la célula mutada (clon neoplásico); así la mutación iniciadora conferirá la susceptibilidad tumoral, esto provoca que haya una proliferación desmedida, la acumulación en las células hijas de estas mutaciones va a favorecer la proliferación.
2. **Cáncer *in situ*:** Las células del tumor primario aun no se escapan del tejido original, aun no tiene la capacidad invasiva. Aquí la prognosis clínica normalmente es tumor benigno y se puede extirpar quirúrgicamente. Es grave solo si la localización afecta a vasos sanguíneos, músculos o nervios críticos (si es así se debería de extirpar, aunque sea benigno).

3. **Tumor Maligno o Cáncer:** Esta etapa es donde las células anormales se vuelven cancerosas, es la progresión tumoral, ha sido la menos estudiada. Esta etapa puede dividirse en subetapas.

- ⊗ Escape celular o invasividad.
- ⊗ Vascularización o Angiogénesis.
- ⊗ Tumor Secundario o Metástasis.

En este mecanismo o proceso participa principalmente los genes supresores de tumores, protooncogenes y oncogenes.

3.7 Estadios del cáncer

Podemos clasificar al cáncer con base en cinco estadios, que se refieren al progreso o proceso del tumor primario hasta llegar a la metástasis, a continuación, en la siguiente tabla se presentaran los estadios y lo que significa: (NCI, 2015a; Sociedad Americana de Oncología Clínica, 2019).

Tabla 2. Estadios del cáncer (NCI, 2015a; Sociedad Americana de Oncología Clínica, 2019).

Estadio	¿Qué significa?
Estadio 0	Las células anormales que están presentes no se han diseminado a otro órgano o tejido (<i>Carcinoma in situ</i>), quiere decir que esto aun no es cáncer, pero podría convertirse.
Estadio I	El cáncer no ha crecido profundamente en los tejidos adyacentes, no se han diseminado a los ganglios linfáticos, ni a otra parte (Cáncer en Estadio Temprano).
Estadio II	Ya crecieron profundo en los tejidos adyacentes, puede que ya diseminaron en los ganglios linfáticos, pero no en otras partes del cuerpo.
Estadio III	
Estadio IV	El cáncer ha hecho metástasis a otras partes del cuerpo.

Capítulo 4. Generalidades del cáncer de mama

4.1 Introducción

Todos sabemos que el cáncer es una enfermedad en la que células anormales crecen sin control y se diseminan a otras partes del cuerpo. Como se comentó en el capítulo anterior. (Instituto Nacional del Cáncer (NCI), 2021). En el cáncer de mama será donde las células de la mama se multiplicarán descontroladas, pudiendo empezar por tres partes: los lobulillos, conductos y tejido conectivo. Los lobulillos son donde se produce la leche materna, los conductos son los tubos que transportan la leche al pezón y el tejido conectivo (fibroso y adiposo) va a rodear y sostener toda la mama. La mayoría de los cánceres de mama comienzan en los conductos o lobulillos. En la imagen 38 se aprecia un esquema que muestra la localización de los lobulillos, lóbulos, el conducto, la areola, el pezón y la grasa en la mama (Centro de Enfermedades Contagiosas (CDC), 2022; Sánchez Reyez, s/f-b).

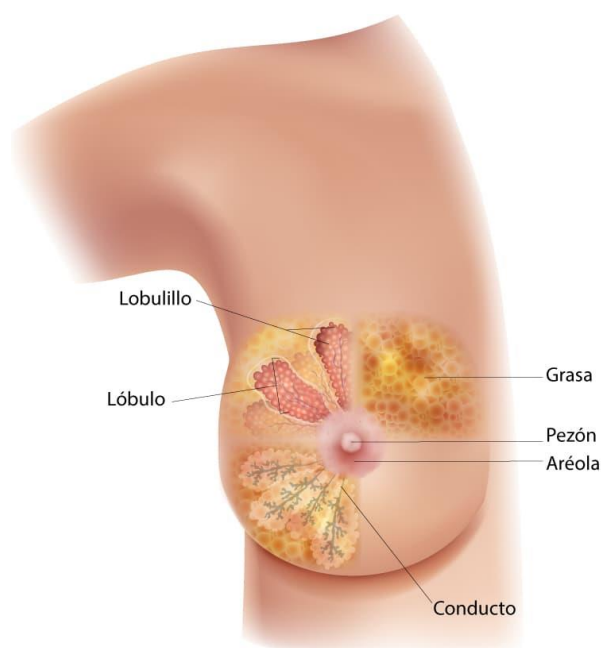


Imagen 33. Esquema de localización de las partes mencionadas (Centro de Enfermedades Contagiosas (CDC), 2022).

4.2 Clasificación del cáncer de mama

Los tipos más comunes de cáncer de mama son el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma lobulillar infiltrante, otros menos comunes, pero pueden llegar a dar son la enfermedad de Paget, el cáncer de mama medular, el mucinoso y el de mama inflamatorio: (Centro de Enfermedades Contagiosas (CDC), 2022).

- ⊗ **Carcinoma Ductal Infiltrante:** En este tipo de carcinoma las células cancerosas provienen de los conductos, saliendo después para multiplicarse en otros tejidos de la mama (Centro de Enfermedades Contagiosas (CDC), 2022).
- ⊗ **Carcinoma Lobulillar Infiltrante:** En este tipo de carcinoma las células cancerosas provienen de los lobulillos para diseminar luego a los tejidos de la mama cercanos (Centro de Enfermedades Contagiosas (CDC), 2022).
- ⊗ **Enfermedad de Paget (enfermedad de Paget del pezón o de seno o mamaria):** Es un tipo de cáncer raro que puede afectar la piel del pezón y a la areola, normalmente si hay presencia de esta enfermedad quiere decir que el paciente tiene de uno o dos tumores en el interior del seno. Como se aprecia en la imagen 34 los tipos de cáncer de mama esquemáticamente (NCI, 2012).



Imagen 34. Tipos de Cáncer de Mama (Sánchez Reytez, s/f-b).

4.3 Epidemiología

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en las Naciones Unidas este cáncer fue el de mayor incidencia el 2020 con un aproximado de 2.3 millones de casos nuevos mundialmente de los cuales 7,821 mujeres y 58 hombres fallecieron por cáncer de mama; mientras que en México en el año 2019 se registraron 15,286 nuevos casos de cáncer de mama en jóvenes de 20 a más edad (167 hombres y el resto de las mujeres) (INEGI, 2021).

4.4 Factores de riesgo

El cáncer de mama tiene algunos factores de riesgo que pueden ser modificables y otros que no lo son: (CDC, 2022b; Lecuona Rodríguez et al., 2015).

- × **Edad:** Es un factor no modificable siendo entre más edad hay más riesgo, se han presentado caso en menores de 25 años, pero donde hay más incidencia es en mujeres de edad de 45 a 64 años, aunque desde los 65 años empieza a disminuir el riesgo aun así es alto.
- × **Antecedentes familiares de cáncer de mama o de ovario:** Se ha visto que pacientes con familiares de primer grado pueden presentar la enfermedad en mama o en ovario.
- × **Mutaciones Genéticas:** Las mujeres que llegaron a heredar cambios en los genes, tales como el BRCA1, BRCA2, que son los que se tiene mayor riesgo.
- × **Tener mamas densas:** Las mamas densas tienen mas tejido conjuntivo que tejido adiposo, lo que puede provocar una difícil detección de tumores en una mamografía (las mujeres con mamas densas tienen más probabilidad de tener cáncer de mama).
- × **Historial Reproductivo:** Que comience la menstruación antes de los 12 y la menopausia después de los 55 años puede tener un gran riesgo por exponerse más a las hormonas.
- × **Obesidad y sedentarismo:** Se ha visto que la obesidad asociada a la vida sedentaria es un factor de riesgo con mayor impacto en la aparición de cáncer de mama. Tener un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 tiene el doble de riesgo de padecer cáncer de mama.
- × **Influencia Hormonal:** Se sabe que el primer periodo menstrual y una menopausia tardía, los anticonceptivos orales con estrógenos aumentan el riesgo de padecer la enfermedad en la mama.
- × **Lactancia y embarazo:** La mala información y la falta de orientación a las madres en el posparto provocan una tasa alarmante bajas; el embarazo es un factor protector como la lactancia, pero las mujeres que no han tenido embarazos presentan el triple del riesgo de las mujeres que han tenido algún embarazo, un embarazo a partir de los 30 años tiene mas riesgo de padecer la enfermedad en la mama.

4.5 Diagnóstico (Dx)

Abajo se mencionan algunas primeras señales que podrían advertir de un posible cáncer de mama:

En la tabla 3 se mencionan las señales de advertencia las cuales refieren a signos y/o síntomas que pueda presentarse al tener un tumor mamario, sea benigno o maligno, aunque puede llegar a presentarse al no tener ni un tumor, pero se debe de ir a checar para descartar preocupaciones.

Tabla 3. Primeras señales de alerta del Cáncer de mama (Sánchez Reyez, s/f-b).

Señales de advertencia de posible cáncer de mama	
Sarpullido y enrojecimiento	Pezón invertido
Líquido/secreciones de los pezones	Protuberancias en las mamas
Textura distinta de la piel	Una mama tiene forma y tamaño distinto
Bultos internos	Hendiduras o huecos en la mama

En la tabla 4 se presentan las señales de advertencia de cáncer de mama, que son signos y/o síntomas que pueden alertar al paciente que tiene esta enfermedad:

Tabla 4. Señales del posible Cáncer de mama (Sánchez Reyez, s/f-b).

Señales de posible cáncer de mama	
Bulto nuevo en la mama	Dolor en cualquier parte de la mama
Cambio en el tamaño y forma de la mama	Aumento en el grosor de la mama
Secreción distinta a la leche	Irritación en las mamas
Hundimiento del pezón y dolor en la zona	Enrojecimiento y descamación en la zona de la mama o del pezón

Para detectar este tipo de cáncer generalmente se utiliza imagenología, aunque también se utiliza pruebas moleculares. Abajo se enlista las pruebas de imagenología que normalmente se utilizan en este tipo de cáncer, como también pruebas moleculares: (CDC, 2021a; Lecuona Rodríguez et al., 2015; Nicoll et al., 2018; Sánchez Reyez, s/f-b).

- ✚ **Ultrasonido Mamario:** Se utiliza cuando la mastografía se llega a detectar una masa anormal en el seno, es como la prueba de confirmación y seguridad de lo que se está viendo.
- ✚ **Mamografía de Dx:** Cuando el paciente sospecha de tener cáncer de mama, lo primero que se realiza normalmente es una mamografía (si es menor a 30 años se realiza ultrasonido primero), si percibe un bulto, o algún área se ve anormal es cuando se realiza el ultrasonido mamario.
- ✚ **Resonancia Magnética Mamario:** Técnica en aumento en el área de oncología, ayuda a identificar el cáncer mamario oculto, así como poder definir la extensión de este; se llega a utilizar en algunos casos y antes de someterse a operación.
- ✚ **Mammaprint:** Prueba de laboratorio utilizada para predecir si el cáncer de mama se diseminará a otro parte del cuerpo o si regresará. Permite determinar la actividad de 70 genes al compararlas con un estándar de

referencia, evalúa el riesgo de recurrencia a 10 años en pacientes menores de 61 años y hasta cinco años en mayores o iguales a 61 años. Se recomienda su uso en mujeres en estadio I y II que presentan tumores menores o iguales a 5 cm. Se le conoce también como firma de 70 genes (Hernández, 2017; NCI, 2011I).

- ✚ **Ensayo de cáncer de mama Oncotype Dx:** Prueba de laboratorio similar a la de Mammaprint, solo que en esta prueba permite determinar la actividad de 21 genes, los cuales 16 genes están vinculados con recurrencia y cinco son de referencia. Se utiliza en mujeres con cáncer de mama en estadios tempranos con receptor de estrógeno positivo (ER/RE +) y no se ha propagado a los ganglios. Se le llama también como firma de 21 genes (Hernández, 2017; NCI, 2011t).
- ✚ **Prosigna:** Prueba de laboratorio utilizada para predecir el riesgo de recurrencia en los próximos 10 años en las mujeres que han tenido la menopausia y sus cánceres de seno tienen receptores de hormonas positivo (Sociedad Americana del Cáncer, 2019).

A las células cancerosas del seno de una biopsia o cirugía se debe realizar pruebas para poder determinar proteínas que son los receptores de estrógeno o progesterona, que al unirse su respectiva hormona estimulan el crecimiento del cáncer. Se les denomina receptores de alguna de esta hormona positivo o negativo sea o no que tenga estos receptores, estos receptores se encuentran en el interior de las células o sobre ellas que pueden unirse a sustancias de la sangre, los cuales pueden dividirse en: (Hernández, 2017; Lecuona Rodríguez et al., 2015; Sociedad Americana del Cáncer, s/f).

- **Cáncer de Mama Receptores de Estrógeno Positivo o Negativo (RE/ER + o -).**
- **Cáncer de Mama Receptores de Progesterona Positivo o Negativo (RP/PR + o -).**
- **Cáncer de Mama Receptores de Hormonas Positivo o Negativo (RH/HR + o -).**
- **Cáncer de Mama Receptor 2 de Crecimiento Epidérmico Humano Positivo (HER2 +).**
- **Cáncer de Mama Triple Negativo (RE/ER -, RP/PR -, y HER2 -).**

A menudo se usa la prueba inmunohistoquímica (IHC) para checar si las células cancerosas tienen alguno de los receptores hormonales (estrógeno, progesterona y de HER2) (Sociedad Americana del Cáncer, s/f).

4.6 Tratamiento

El cáncer de mama se puede tratar de varias maneras, dependiendo de que tipo de cáncer se trata y el grado de diseminación, entre estas maneras se encuentra la cirugía, quimioterapia, Terapia Hormonal (impide que las células cancerosas obtengan las hormonas que necesitan) y radioterapia (OMS, 2021).

4.7 Prevención

Para poder prevenir el cáncer de mama se recomienda llevar una alimentación balanceada y alta en fibra, disminuir el consumo de azúcares y grasas, realizar ejercicio al menos 30 minutos diario, evitar el cigarro y el alcohol, realizar una autoexploración mamaria cada mes desde los 20 años, de preferencia al quinto día de la menstruación (Hermoso Álvarez, s/f).

Capítulo 5. Generalidades del cáncer de pulmón

5.1 Introducción

El cáncer de pulmón comienza en los pulmones y llegar a diseminarse a los ganglios linfáticos u otras partes del cuerpo o tejidos como el cerebro (CDC, 2022a).

5.2 Clasificación del cáncer de pulmón

El cáncer del pulmón se puede clasificar en dos categorías: el cáncer de células pequeñas (microcítico); afecta entre un 15-20 % de los casos y el de células no pequeñas (no microcítico), que afecta en un 80-85 % de los casos, en donde se incluyen al adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas (CDC, 2022a).

- **Células microcíticas:** Las células afectadas son de un tamaño muy pequeño inclusive para el microscopio, pueden llegar a ser células productoras de hormonas o nerviosas; se localizan normalmente en el centro de los pulmones (afectando vasos u órganos del tórax), habitualmente crecen rápido (Roche, s/f).
- **Células no microcíticas:** Este tipo de cáncer puede dividirse en tres subtipos de acuerdo con las células que puede llegar a afectar:
 - ❖ **Adenocarcinoma:** Son los más frecuentes, afectando a las células productoras de moco o mucoproducidas.
 - ❖ **Carcinoma escamoso:** Son las que afectan a las células que recubren las vías aéreas.
 - ❖ **Carcinoma de células grandes:** Pueden surgir en cualquier parte del pulmón y es característico por las células grandes (Roche, s/f).

5.3 Epidemiología

En el año 2020, se registraron en México 7 mil 811 casos nuevos y 6 mil 733 muertes por cáncer de pulmón, mientras que en el mundo se estimó una incidencia de más de 3 millones de casos y aproximadamente 1.8 millones de muertes a causa del cáncer de pulmón (INSP, s/f).

5.4 Factores de riesgo

Abajo se mencionan los factores de riesgo (tabla 5) y algunas causas que están relacionadas a la enfermedad del pulmón (tabla 6).

Tabla 5. Causas relacionadas al cáncer pulmonar (CDC, 2022d; Mayoral Chávez et al., 2004; Sánchez Reyez, s/f-a).

Factores de Riesgo y Causas relacionadas al Cáncer pulmonar	
Tabaquismo (Activo o pasivo) responsable de casi el 85 % de los casos	Haber padecido o padecer Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
Exposición a Benceno	Exposición a Cloruro de Vinilo
Exposición a Cromato de Níquel	Exposición a polvo de carbón
Exposición a gas Radón	Exposición a Arsénico
Exposición al humo a la quema de leña	Estado de infección del VIH
Padecer Tuberculosis	Padecer Silicosis
Padecer Fibrosis Pulmonar	Exposición a asbesto

La enfermedad comúnmente se clasifica en dos estadios clínicos, que son el limitado y extenso; pero puede clasificarse de acuerdo con las zonas que afecta del pulmón (Tabla 6, Imagen 35).

Tabla 6. Etapas del cáncer pulmonar (Sánchez Reyez, s/f-a).

Estadio	Características del tumor
I	El tumor es ≤ 3 cm de diámetro es aún localizada y mínimamente invasivo
II	El tumor puede ser de 3 o 5 cm, las células cancerosas empiezan a expandirse al bronquio
III	El tumor ya es avanzado, midiendo un aproximado de 5 o 7 cm, invadiendo ya la pared torácica, el pericardio parietal y el nervio frénico
IV	El tumor ya presenta metástasis, midiendo ≥ 7 cm



Imagen 35. Estadios del cáncer pulmonar (Sánchez Reyez, s/f-a).

5.5 Diagnóstico

Aproximadamente el 25 % de los cánceres de pulmón son asintomáticos y se detectan por imagenología del tórax, los signos y síntomas (tabla 7) van a depender de la persona y la progresión del tumor primario, diseminación cercana o la metástasis (Keith, 2020).

Tabla 7. Signos y síntomas en el cáncer pulmonar (Keith, 2020).

Progresión del cáncer	Signos y síntomas
Tumor Local	Puede provocar tos persistente o que empeora, ronquidos, sibilancias, fatiga.
Diseminación regional o cercana	Aquí es donde ya puede doler el pecho, falta de aire, tos con sangre, cambio en la voz, hinchazón del cuerpo, dificultad para tragar, pérdida de peso desconocida, dolor torácico pleural.
Metástasis	Va a variar dependiendo del órgano al que llegan, y en esta parte nos enfocaremos al cerebro/encéfalo, la cual puede llegar a causar cambios en el comportamiento, confusión, trastorno de lenguaje (afasia), convulsiones, parálisis, náuseas, vomito, puede llegar incluso al coma o a la muerte.

Las pruebas diagnósticas para poder detectar este cáncer normal y usualmente se utiliza imagenología, también se llega utilizar pruebas moleculares para su detección, abajo se enlistan las pruebas más utilizadas en la detección de la enfermedad pulmonar: (Keith, 2020; Lecuona Rodríguez et al., 2015; Nicoll et al., 2018; Sánchez Reyez, s/f-a; Sociedad Americana del Cáncer, 2020).

- ✚ **Radiografía de Tórax:** Siendo la imagen inicial, nos puede mostrar anomalías definidas como una sola masa o masas o un nódulo linfático solo, hilio agrandado, mediastino ensanchado, lesiones cavitarias o engrosamiento o derrame pleural inexplicable (siendo la más accesible).
- ✚ **Tomografía Computarizada:** Con esta serie de imágenes podemos detectar la forma, el tamaño, su posición o ubicación en el pulmón, increíblemente también se puede encontrar ganglios linfáticos agrandados.
- ✚ **Resonancia Magnética:** Puede llegar a mostrar la posible propagación (Metástasis) del cáncer de pulmón al cerebro o medula espinal.
- ✚ **Tomografía por emisión de positrones (PET):** Ayuda para detectar la propagación (Metástasis) a hígado, huesos, glándulas suprarrenales normalmente.

5.6 Tratamiento

Debido a que el cáncer de pulmón es muy agresivo y de rápida progresión, su tratamiento debe darse en el momento que se sepa la patología y de acuerdo con el estadio en el que se encuentre. En pacientes con cáncer de células no pequeñas puede tratarse con cirugía, quimioterapias, radioterapias, terapia dirigida (medicamentos que bloquean el crecimiento y diseminación); mientras que en pacientes con cáncer de células pequeñas solamente se utilizan las radioterapias y quimioterapias (CDC, 2021b; Sánchez Reyez, s/f-a).

5.7 Prevención

Para reducir el riesgo del cáncer pulmonar se debe evitar el humo del tabaco así como fumar, y si es posible, realizar pruebas para detectar el radón en la casa (CDC, 2022c).

Capítulo 6. Generalidades de las metástasis cerebrales

6.1 Conceptos previos

En el cáncer avanzado, en estadio IV, se menciona que ya ha hecho metástasis, que se define como la propagación de las células cancerosas desde el lugar donde se formó el tumor primario a otro tejido u órgano distinto. Las células se van a desprender y viajan por el torrente sanguíneo o por el sistema linfático formando un nuevo nicho en otro tejido u órgano (NCI, 2011m), este cáncer metastásico se va a llamar igual al cáncer primario, es decir, "El *cáncer de pulmón que se disemina al cerebro, se denomina cáncer de pulmón metastásico*". Cuando esta segunda neoplasia maligna se diagnóstica entre seis meses y 10 años después del Dx del primer cáncer se denomina metacrónico (Ladrón de Guevara et al., 2017).

6.2 Extensión del cáncer

Las células cancerosas se van a diseminar por el cuerpo de la siguiente manera: (Cancer.net, 2019; NCI, 2015b).

1. Aparecen dentro del tejido normal que está cerca o lo pueden invadir.
2. Atraviesan las paredes de los vasos sanguíneos o ganglios linfáticos que estén cerca.
3. Al atravesar estas paredes viajarán por el torrente sanguíneo y el sistema linfático para llegar a otras partes del cuerpo.
4. Serán invadidos en los vasos sanguíneos de tamaño pequeño y entrarán al tejido que los rodea.
5. Van a crecer en el tejido hasta formar un pequeño tumor.
6. Harán que se creen nuevos vasos sanguíneos permitiendo que este tumor metastásico siga recibiendo sangre y siga creciendo.

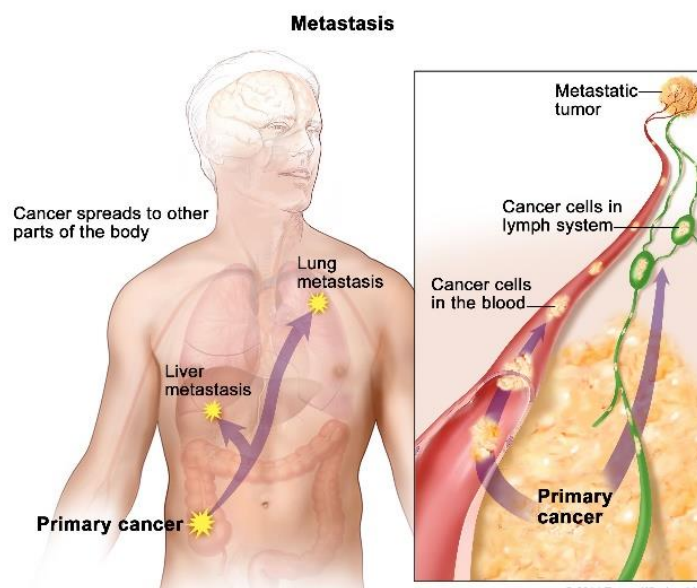


Imagen 36. Ejemplo de metástasis (NCI, 2015b).

El cáncer se puede propagar a casi cualquier parte del cuerpo. Pero ciertos tipos de cáncer tienen más probabilidades de diseminarse a ciertas áreas. Los lugares más comunes donde el cáncer se propaga son: huesos, hígado y pulmones (tabla 8).

Tabla 8. Sitios comunes donde se disemina el cáncer (Cancer.net, 2019; NCI, 2015b).

Tipo de cáncer	Sitio de metástasis
Colón	Hígado, peritoneo y pulmón
Estómago	Hígado, peritoneo y pulmón
Melanoma	Encéfalo, hígado, hueso, músculo, piel, pulmón
Ovario	Hígado, peritoneo y pulmón
Páncreas	Hígado, peritoneo y pulmón
Próstata	Glándula suprarrenal, hígado, hueso, pulmón
Pulmón	Encéfalo, glándula suprarrenal, hueso, hígado, pulmón
Recto	Hígado, peritoneo y pulmón
Riñón	Encéfalo, glándula suprarrenal, hueso, hígado, pulmón
Seno (mama)	Encéfalo, hígado, hueso, pulmón
Tiroides	Hígado, hueso, pulmón
Útero	Hígado, hueso, peritoneo, pulmón, vagina
Vejiga	Hígado, hueso, pulmón

6.3 Signos y síntomas

El cáncer metastásico no siempre causa síntomas (NCI, 2015b). Si existen, dependerán del tamaño y ubicación de los tumores metastásicos. Los signos comunes son:

- Dolor y fracturas (Roturas) cuando se diseminó al hueso.
- Dolor de cabeza, crisis convulsivas o mareos cuando se diseminó al cerebro.
- Falta de aliento cuando se diseminó al pulmón.
- Ictericia o hinchazón del vientre cuando se diseminó al hígado.

6.4 Metástasis cerebrales

Este tipo de metástasis se producen cuando las células cancerosas se propagan de su lugar de origen del tumor primario al cerebro. Estas metástasis son los tumores cerebrales más frecuentes (siendo aproximadamente el 90% de estos tumores), dejando entre un 10 y 40 % de los pacientes con cáncer presenten estas metástasis cerebrales, dando más en el adulto que en un niño. Estos tumores cerebrales tienen una capacidad diferente de hacer metástasis en el cerebro, como la capacidad de pasar la barrera hematoencefálica (Marín et al., 2017).

En la tesis se enfocará en este tipo de metástasis con tumores primarios en mama y pulmón.

La mayoría de las metástasis cerebrales ocurren por la diseminación hematológica, siendo proporcional al flujo sanguíneo de la zona, siendo un 80% de las lesiones en cerebro, 15% en cerebelo y 5% en tronco cerebral (Marín et al., 2017).

Hablando ya de la metástasis del cáncer de mama, deberá de atravesar la barrera hematoencefálica (Barrera que regula el paso entre la sangre y el cerebro), siendo este tipo de cáncer la segunda causa de desarrollo de las metástasis cerebrales tras el cáncer de pulmón, aproximadamente un 10-16 % de los pacientes desarrollan las metástasis cerebrales, aunque con los datos de las autopsias podemos incrementar el porcentaje a 20-36 % (MedSir, 2020).

Tratando con la metástasis del cáncer de pulmón, el 90 % es por vía linfática o vía sanguínea o la aérea. Esta enfermedad tiene una incidencia del 40-60 % de las metástasis cerebrales el cáncer de pulmón, siendo el de células escamosas el de mayor índice de metástasis al SNC, seguido del de células grandes. En la tabla 9 se aprecia las posibles localizaciones de las metástasis que puede provocar esta enfermedad dependiendo de la vía que utilice (Mayoral Chávez et al., 2004).

Tabla 9. Localización de la metástasis del cáncer pulmonar (Mayoral Chávez et al., 2004).

Vía	Localización de la Metástasis
Linfática	Ganglios segmentarios, hiliares, lobares, mediastinales y extratorácicos
Hemática	Cerebro, glándulas suprarrenales, hueso, riñón e hígado
Aérea	Pulmón contralateral o el del mismo lado

6.5 Fisiopatología

Para la diseminación hematológica es necesaria la invasión de la pared arterial a nivel del tumor primario, permitiendo que algunas células cancerosas se desprendan del tumor, entren y viajen por el torrente sanguíneo. Estas células deben ser capaces de adherirse a la vascularización del cerebro; al adherirse a la pared vascular, estas células deben pasar por la barrera hematoencefálica, por dos mecanismos que se ha estudiado Marín, atravesando de manera paracelular (entre las células de la barrera) y transcelular (causando la muerte directa de las células de la barrera), al pasar por ella se dirigen hacia la microvasculatura del cerebro y desde ahí se extravasan al tejido. Su supervivencia y proliferación dependerá de su capacidad para mantener un suministro de nutrientes y oxígeno (proliferan inicialmente en las paredes vasculares) (Marín et al., 2017).

6.6 Epidemiología

Los tipos de tumores que tienen más frecuencia de desarrollar las metástasis cerebrales son los de pulmón, mama, colón, riñón y el melanoma (Clínica Universidad de Navarra, s/f).

Su incidencia va a variar de acuerdo con la fuente que se consulte, pero oscila aproximadamente en los siguientes valores: (Hodelin Maynard et al., 2019).

- ⊗ El Cáncer de pulmón de un 40-50 % siendo la principal causa de muerte provocada por cáncer en el mundo.
Un 80 % de los casos corresponde a los carcinomas de células no pequeñas y el 70 % de diagnóstica ya con la enfermedad local avanzada o con metástasis, siendo las metástasis cerebrales que está presente en un aproximado del 20-30 % de los pacientes al momento del diagnóstico. El tumor primario más frecuente de pulmón es el de células no pequeñas.
- ⊗ El Cáncer de mama de un 20-30 %, siendo este 20-30 % que presentan estas metástasis cerebrales. La posibilidad de metástasis y diagnóstico en etapas tardías de la enfermedad es mayor en el carcinoma lobulillar, siendo metacrónicos en más del 80 % de los casos. El tumor primario más frecuente de mama es el Ductal.
- ⊗ El Melanoma de un 20-25 %, siendo solo un 4 %, pero al detectar las metástasis cerebrales, los pacientes tienen una vida media promedio de supervivencia aproximada de 113 días y es la causa de muerte del 94 % de los casos.
- ⊗ El Carcinoma renal de un 10-20 % es el 3 % en adultos, el tipo de cáncer más frecuente es el de las células claras (70-80 %).
- ⊗ El Carcinoma gastrointestinal de un 4-6% rara vez hay metástasis cerebrales, pero son tan comunes que colonizan frecuente el SNC.

Las metástasis cerebrales se presentan más en cáncer de pulmón, mama y melanoma en orden decreciente (Hodelin Maynard et al., 2019).

6.7 Diagnóstico

Si hay una sospecha de metástasis cerebrales, se pueden realizar ciertas pruebas y/o procedimientos, por lo general se realizan por imagenología como una tomografía computarizada sin contraste, si hay una alta sospecha se realiza una resonancia magnética con contraste de Gadolinio (estudio de primera línea). Otra prueba útil puede ser la tomografía por emisión de positrones, si se desconoce el tumor primario se puede realizar una tomografía computarizada de tórax para buscar un posible cáncer de pulmón (Mayo Clinic, s/f).

Se puede realizar también un examen neurológico para poder ver que áreas están dañadas e informar sobre qué parte del cerebro está afectado por los tumores cerebrales. Como última prueba podría hacerse una biopsia como parte de la extracción del tumor cerebral o se realiza la biopsia con una aguja (al microscopio se observa si la muestra es maligna o benigna, o si las células son metastásicas o de tumor primario) (Mayo Clinic, s/f).

6.8 Pronóstico

Al tener ya el diagnóstico, el pronóstico del paciente es sombrío, ya que una sobrevida estimada es de 1 a 2 meses si es que no se hace alguna intervención, y de 6 a 12 meses con el apoyo de terapias disponibles. La mortalidad de las metástasis cerebrales le sigue el deterioro severo de la calidad de vida, esto podría provocar en algunos pacientes convulsiones, disfunción motora y/o cognitiva e inclusive llegar al coma.

La sobrevida puede verse influenciada por ciertos factores, como tener edad menor de 65 años, tener en control el tumor primario, una histología favorable del tumor, buena respuesta al tratamiento. Estos como otros factores que van a depender del tipo de cáncer dan buen pronóstico (Marín et al., 2017).

6.9 Tratamiento

El tratamiento puede ayudar a aliviar los síntomas, a que los tumores no crezcan y poder prolongar la vida del paciente. Las opciones del paciente para un tratamiento pueden ser usando medicamentos (esteroides y anticonvulsivos), cirugía (solo y si está en lugares accesibles y si el medico quiere realizar la operación), radioterapia que puede radiar a todo el cerebro y/o radiocirugía estereotáctica. La radiación del todo el cerebro, es para matar toda célula tumoral, normalmente suele aplicarse entre 10 a 15 tratamientos por dos o tres semanas; mientras que en la radiocirugía estereotáctica cada haz de radiación no es poderoso, pero en el punto donde todos los haces se encuentran en el tumor cerebral tienen mayor radiación para poder matar las células tumorales (Mayo Clinic, s/f).

Capítulo 7. Biomarcadores y/o marcadores

7.1 Conceptos previos

Para hablar de biomarcadores, marcadores tumorales, Ácido desoxirribonucleico (DNA) circulante, etc., primero hay que definir la muestra biológica, el tipo de muestra, la función y cuál se utilizará.

Para empezar, podemos definir *muestra biológica* como muestra de orina, sangre, tejidos, células, DNA/Ácido ribonucleico (RNA), proteínas, heces, exudado, etc., de los seres humanos, animales o inclusive las plantas. Normalmente se utilizan para las pruebas de laboratorio o para guardarlas en un depósito biológico para usarse en las investigaciones (NCI, 2011o).

Las muestras nos proporcionan información para: (Llavina, 2021).

- ⊗ Detectar una posible enfermedad.
- ⊗ Dar seguimiento a la enfermedad ya diagnosticada.
- ⊗ Descartar o confirmar.
- ⊗ Investigar los mecanismos moleculares de los procesos.
- ⊗ Proporcionar un tratamiento correcto para combatir la enfermedad o tratarla.
- ⊗ Vigilar y dar seguimiento a la acción de los fármacos.
- ⊗ Evaluar este efecto al tratamiento.

De acuerdo con el tipo de muestra, la metodología, el transporte y conservación será diferente. Estas muestras biológicas pueden clasificarse de varias maneras, aquí se va a clasificar de acuerdo con su estado fisicoquímico (Llavina, 2021).

- + **Tejidos:** Aquí podemos encontrar a las biopsias.
- + **Exudados:** Aquí se encuentran los líquidos que son liberados por el cuerpo enfermo como exudados purulentos, serosos o sanguinolentos.
- + **Secreciones:** Secreciones de células.
- + **Heces.**
- + **Células:** Obtenidas de alguna mucosa, tejido o líquido.
- + **Gases.**
- + **Microorganismos:** Bacterias, Parásitos, Virus u Hongos endógenos y del exterior.
- + **Muestras de Animales de Laboratorio.**
- + **Líquidos Corporales:** Aquí logramos encontrar la orina, el líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido amniótico, líquido pericárdico y la comúnmente utilizada es la sangre periférica (plasma y suero).

7.2 Biopsia líquida

A la sangre se le puede realizar una prueba llamada *biopsia líquida* la cual nos ayuda a buscar células cancerosas tumorales que pueden morir o desprender DNA en el torrente sanguíneo (llamado DNA tumoral circulante o ctDNA), se llega a encontrar en plasma (imagen 37). Esta biopsia líquida normalmente se utiliza para encontrar cáncer en un estadio temprano (Fernández, 2021; NCI, 2011b).

Es una técnica no invasiva que es eficaz y rápida.

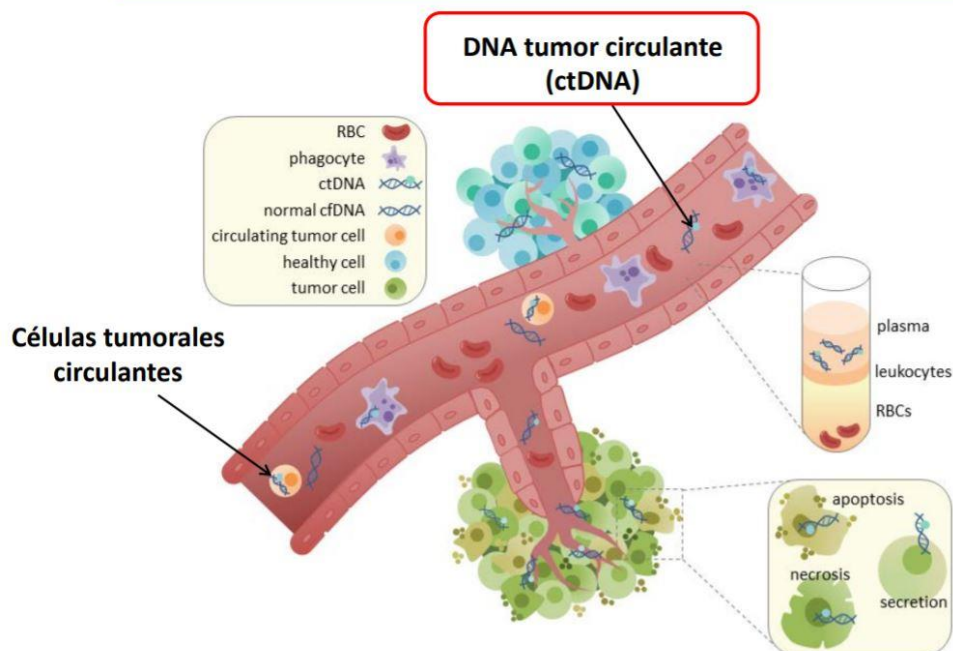


Imagen 37. Circulación de ctDNA y células tumorales circulantes (Fernández, 2021).

7.2.1 Características principales de la biopsia líquida

Abajo se enlista algunas características que puede ser de utilidad en la biopsia líquida (Aza, s/f; Fernández, 2021).

- **Análisis en tiempo real:** Detecta las mutaciones en los oncogenes, genes supresores de tumores y/o protooncogenes; también mutaciones que puedan llegar a otorgar resistencia.
- **Viabilidad:** Cuando la biopsia de tejido no se puede realizar o repetir.
- **Investigación:** Poder llevar un control más frecuente.

7.3 Biomarcador

Un biomarcador es una molécula biológica que se puede encontrar en la sangre, tejidos del cuerpo y en otros líquidos. Su presencia indica un proceso normal o anormal, de una afección o una enfermedad (NCI, 2011a).

Podemos clasificar a los biomarcadores de tres grupos: (Antonozzi & Gullea, 2016).

1. **Tipo 0:** Son marcadores de evolución natural de la enfermedad misma que se asocian con los indicadores de esta.
2. **Tipo 1:** Se asocia al mecanismo de acción de los fármacos.
3. **Tipo 2:** Se asocia al estado clínico.

Se pueden estudiar a un nivel genómico (mutaciones, polimorfismos DNA o alteraciones cromosómicas), proteómico (alteraciones en la presencia de proteínas), metabolómico (Alteraciones cualitativamente y cuantitativas de los sustratos y/o productos en las reacciones del metabolismo) y transcriptómico (todo estudio en el RNA).

Estos mismos biomarcadores pueden utilizarse como indicadores de salud, de riesgo de enfermedad en pacientes sanos, en enfermedad presintomática o en curso, de evolución de la enfermedad y/o de respuesta al tratamiento (Antonozzi & Gullea, 2016; Dolores Corella, 2015).

7.3.1 Biomarcadores genómicos

Se basan en los cambios en el DNA, se pueden dividir en tres: Los de riesgo que actúan directo en el fenotipo clínico, los de fenotipo intermedio que pueden ser proteínas (Enzimas, proteínas) y metabólicos como los sustratos y productos; y los de respuesta que ayuda en la respuesta individual y la influencia en la enfermedad. Abajo se presenta la tabla 10 la cual se presentan ejemplos de los biomarcadores genómicos y transcriptómicos (Antonozzi & Gullea, 2016).

Tabla 10. Biomarcadores genómicos y transcriptómicos (Antonozzi & Gullea, 2016).

Biomarcadores Genómicos	
DNA	RNA
Alteraciones en el número de copias	Expresión de transcripciones
SNP polimorfismos	Firma de expresiones
Mutaciones	Micro-RNA's (miRNA's)
Modificaciones epigenéticas (Metilación)	
Estudios de asociación sobre el genoma entero (SWAS)	
Diagnóstico microbiológico y viral	Diagnóstico Viral

7.3.2 Biomarcadores proteómicos

Los biomarcadores proteicos nos ayudan a determinar el estado funcional de las células en algún momento, las proteínas indican el fenotipo actual mientras que la información genómica indica los niveles estables y si son preexistentes de riesgo de una enfermedad. Se pueden clasificar en cinco grupos: (Antonozzi & Gullea, 2016).

1. Proteínas con función en el plasma.
2. Inmunoglobulinas.
3. Hormonas y receptores.
4. Proteínas tisulares.
5. Proteínas aberrantes (Marcadores tumorales).

7.4 Marcador tumoral

Un marcador tumoral se puede definir como sustancia de las células cancerosas u otro tipo de células presentes o se producen en respuesta al cáncer sean o no cancerosas, pueden llegar a proporcionar información sobre la enfermedad como el grado de malignidad, tratamientos y si responde a ese tratamiento. Los marcadores tumorales se pueden llegar a encontrar en la sangre, la orina, las heces, los tumores o en tejidos o líquidos de pacientes con cáncer (NCI, 2022).

Para clasificar a los marcadores hoy en día se utiliza el criterio del escenario de aplicación con la información que puede proporcionar la determinación: (Antonozzi & Gullea, 2016).

- **Marcadores de Riesgo:** Identifican en la población general a los que presentan más riesgo de tener una neoplasia y determinar un tratamiento preventivo (puede ser genético, metabólico).
- **Marcadores de Interacción Huésped-Tumor:** Abarcan los indicadores de invasión o metabólicos y los de respuesta inmune del huésped al antígeno tumoral.
- **Marcadores de presencia o extensión:** Prevén cuantitativamente que los tejidos nos estén afectados por neoplasia (por el aumento normalmente).
- **Marcadores de Función:** Relativos a la actividad de célula neoplásica (productos de oncogenes y genes supresores).
- **Marcadores de Efecto:** El estudio del comportamiento del tumor y la respuesta terapéutica.

Los marcadores también se clasifican por su localización celular, su función depende de su ubicación. En la tabla 11 se muestra la clasificación de los marcadores de acuerdo con su posición y algunos ejemplos de ellos (Antonozzi & Gullea, 2016).

Tabla 11. Clasificación de marcadores por localización y algunos ejemplos (Antonozzi & Gullea, 2016).

Marcadores Tumorales	Ejemplos
<p style="text-align: center;">Genéticos Alteración genómica</p>	<p>Oncogenes (ABL, MYC, RAS, HER-1) Genes supresores (p53, RB, NF-1) Mutaciones (BRCA-1, RET) Translocación (t14;22, t8;14, BCR/ABL)</p>
<p style="text-align: center;">Bioquímicos "Molécula señal" de neoplasia</p>	<p>Marcadores oncofetales (CEA, AFP) Oncoproteínas (Factores de crecimiento, proteínas nucleares, receptores) Productos metabólicos diferenciales (CT, β2-MG, βHCG, TG) No diferenciales (LDH, TNF-α) Marcadores enzimáticos (PSA, TK, NSE) Marcadores de proliferación (Citoqueratinas, TPA) Marcadores mucinosos (CA125, CA19.9, CA15.3, CA50, MCA)</p>
<p style="text-align: center;">Celulares Citoplasmáticos/ de membrana</p>	<p>Receptores hormonales de Ca mamario, CD linfocitarios</p>
<p style="text-align: center;">Inducidos por la neoplasia</p>	<p>Proteínas de la fase aguda (APP's) Proteínas asociadas (Ferritina)</p>

Capítulo 8. Planteamiento del problema

8.1 Pregunta de investigación

¿Existe en la literatura un biomarcador y/o marcador candidato que detecta rápidamente metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón?

8.2 Planteamiento del problema

El diagnóstico de cáncer de mama normalmente se realiza mediante una mamografía o ultrasonido mamario (si es menor a 30 años se recomienda el ultrasonido primero); en tanto, el diagnóstico de cáncer de pulmón usualmente se realiza una radiografía del tórax.

No obstante, la detección de estos cánceres es tardía; la mayoría de los casos se encuentran en estadio III o IV, es decir, se ha diseminando en los ganglios linfáticos o a otros órganos, teniendo una incidencia mayor en las metástasis cerebrales provenientes de un tumor primario externo al encéfalo; para el pulmón oscila entre un 40-50 % de casos de diseminación, de los cuales un 20-30 % de los pacientes presentan metástasis cerebrales, teniendo una vida media sin tratamiento de cuatro meses; mientras que la incidencia para el cáncer de mama es aproximadamente un 20-30 % de casos de diseminación y el mismo porcentaje desarrollarán metástasis cerebrales.

Desafortunadamente, hasta la fecha no puede realizarse un diagnóstico certero al comienzo de la metástasis.

8.3 Justificación

Actualmente no se ha identificado un biomarcador que nos pueda advertir ni mucho menos ayudar a detectar el inicio del proceso de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama y en pacientes con cáncer de pulmón.

Por esta razón, este trabajo se centró en recopilar información acerca de biomarcadores implicados en el cáncer de mama y en el cáncer de pulmón, por medio de una revisión en artículos, libros y demás fuentes bibliográficas para hallar alguno que pueda detectar con prontitud las metástasis cerebrales.

8.4 Objetivo general

Identificar un posible biomarcador de metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón, mediante una revisión bibliohemerográfica, para que sea considerado en la detección temprana de este evento en futuras investigaciones.

8.5 Objetivos específicos

- ♣ Indagar entre biomarcadores, marcadores y/o proteínas presentes en cáncer mamario y pulmonar.
- ♣ Investigar biomarcadores, marcadores y/o proteínas que estén presentes en el cáncer de mama y de pulmón, al tener niveles altos o bajos que adviertan de una posible metástasis cerebral.

8.6 Hipótesis

Identificar un biomarcador, marcador y/o proteína presente en el cáncer de mama o pulmón metastásico ayudaría a encontrar la relación con las metástasis cerebrales.

Capítulo 9. Métodos: Una revisión a la bibliografía

Al hacer una revisión bibliográfica de artículos y estudios del 2000 al 2022 a través de diferentes bases de datos como Elsevier, PubMed, ScienceDirect, SciELO, Access Medicine, NCBI; libros, páginas verificadas como la del NCI, la CDC, cancer.net, Mayo clinic entre otras; se llegó a 32 biomarcadores potenciales o marcadores para la detección rápida de metástasis cerebrales en cáncer de mama y pulmón. Los 32 biomarcadores se presentan en la siguiente tabla 12:

Tabla 12. Biomarcadores o marcadores investigados.

Biomarcadores o marcadores investigados	
Cáncer pulmonar	Cáncer mamario
Exosomas	
DNA circulante	
miRNA-221	miRNA-21
miRNA-222	miRNA-10b
miRNA-223	miRNA-155
miRNA-200c	miRNA-335
miRNA-25	miRNA-373
miRNA-196b	miRNA-206
miRNA-let-A2	miRNA-18b
<i>c-Myc</i>	
Ki67	
TP53(p53)	
CXCL5	
<i>k-RAS</i>	CA 15.3
CYFRA 21.1	CA 27.29
NSE	CEA
BCL-2	PIK3CA/PI3K
SOX4	PRL
S100b	BRCA1 y BRCA2

Capítulo 10. Resultados y discusión

Cada uno de los biomarcadores potenciales fueron investigados en diversas bases bioinformáticas como Ensembl, GenBank, GeneCard, Enciclopedia de genes y genomas de Kioto (KEGG por sus siglas en inglés), miRBase, Herencia Mendeliana en Línea en el Hombre (OMIM por sus siglas en inglés), UniProt. Sus características relevantes se presentan a continuación.

10.1 Exosomas

Los exosomas son una estructura en forma de vesícula dentro de la célula, que transportan proteínas, DNA y RNA. en la imagen 44 se aprecia las partes del exosoma los cuales son lípidos (entre ellos son colesterol, esfingomiolina, fosfatidilcolina y ácido lisofosfatídico), proteínas (tetraspaninas, integrinas, Hsp70 y 90, actina, miosina, anexinas, Alix), ácidos nucleicos (RNA mensajero y miRNA's) y receptores. Tienen un papel importante en la diseminación/metástasis del cáncer, evitando que el sistema inmune las destruya (NCI, 2011g).

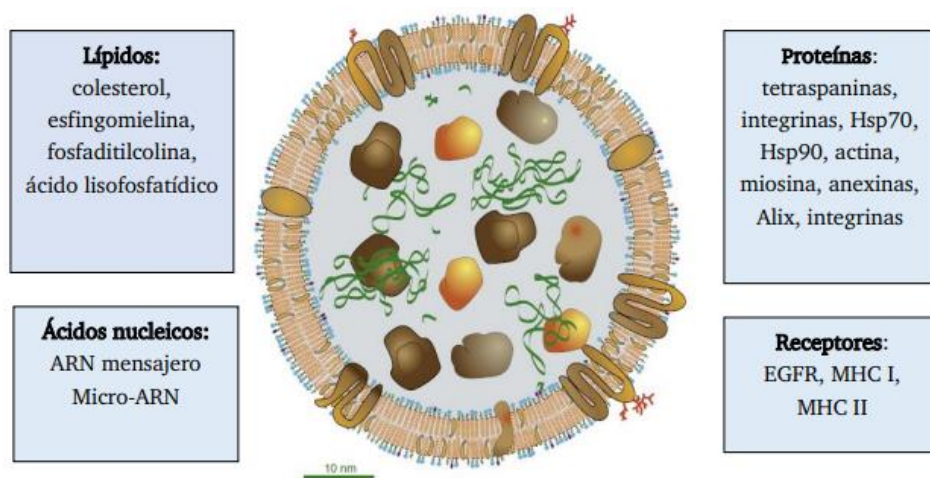


Imagen 38. Estructura del exosoma (Perales Calzado, 2020).

Las células cancerosas liberarán exosomas al torrente sanguíneo; tienen un papel importante en la diseminación/metástasis del cáncer, evitando que el sistema inmune las destruya. Normalmente los exosomas se generan por exocitosis de los cuerpos multivesiculares extracelulares con ampollas/brotos de la membrana plasmática (imagen 39).

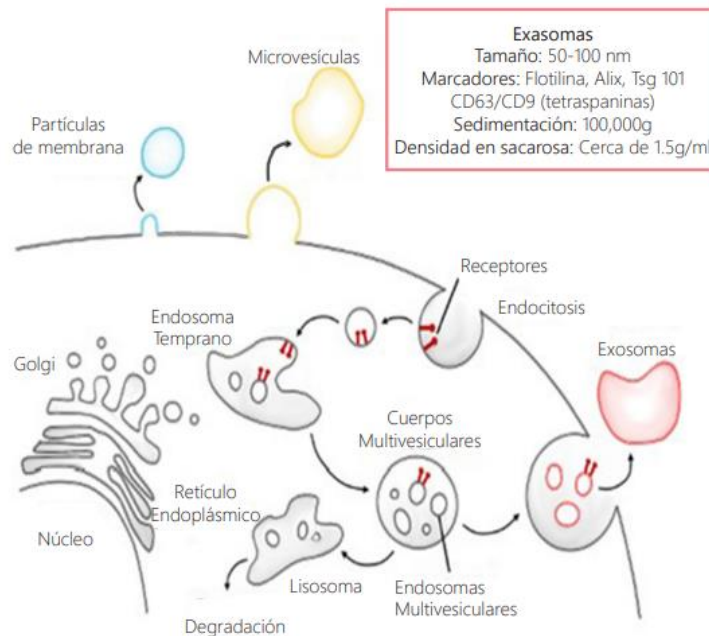


Imagen 39. Esquema de formación de los Exosomas (Gómez-Chavarín & Morales-Gómez, 2018).

Los exosomas en la última década han tenido un papel importante en la transmisión de proteínas, RNA mensajeros (RNAm), miRNA's y DNA, debido a que los tumores liberan varios exosomas, desencadenando las reacciones necesarias para que el nuevo órgano reciba las células tumorales y empiece a proliferar en el. Los exosomas derivados de tumores primarios pueden enriquecerse significativamente, obteniendo propiedades que los hacen una herramienta ideal para la BL. Actualmente se ha demostrado que tienen gran importancia en la biología tumoral, por lo que podrían usarse para identificar pacientes con metástasis (Jia et al., 2017; Jiang et al., 2021; LabsClinic, s/f; Li et al., 2021; Rojas-Valles et al., 2022; Sociedad Internacional para la Aplicación de Células Madre (ISSCA), 2020).

La transferencia de información genética mediada por exosomas de cáncer mamario puede inducir resistencia a la terapia y promover la progresión de la enfermedad. Los miRNA's de los exosomas circulantes pueden ser un biomarcador temprano ideal, estos mismos se enlaza con el grado de malignidad del tumor y el pronóstico del paciente. Con ayuda de los miRNA's exosómicos ayudarían a distinguir entre pacientes sanos, estadio temprano de estadio avanzado (Hannafon et al., 2016; Jia et al., 2017; Li et al., 2021).

10.2 DNA circulante

Mandel y Metais en 1948 encontraron en pacientes enfermos ácidos nucleicos en la sangre, la mayor parte de ctDNA proviene de procesos como la apoptosis (150-166 pares de bases [pb]) o de necrosis celular que da fragmentos mucho más largos o cortos, en función del tipo de cáncer. En suero es donde se ha descubierto más DNA circulantes (Aza, s/f; Martínez-Ezquerro & Trejo-Becerril, 2007).

Se ha podido evidenciar la presencia de este DNA circulante en personas sanas (provenientes de apoptosis o necrosis celular de células nucleadas normales, principalmente de las hematopoyéticas), con distintas enfermedades y en pacientes con cáncer (el ctDNA que se origina del tumor mismo o de las células tumorales circulantes) principalmente como mononucleosomas u oligonucleosomas, esto contribuye a proteger al DNA de la acción de las nucleasas; por lo que es posible su detección en plasma y suero (Martínez-Ezquerro & Trejo-Becerril, 2007).

La medición cuantitativa del DNA circulante se ha propuesto como un marcador que puede detectar los tumores, ya que las altas concentraciones de DNA circulante se encuentran en mayor cantidad en personas con cáncer que en las sanas y es más significativo en los pacientes con metástasis, disminuyendo cuando la terapia anticáncer es exitosa. Para detectar este DNA se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que ayuda a detectar, cuantificar y analizar pequeñas cantidades de DNA/RNA; en la BL puede detectarse el tamaño del tumor (a mayor masa tumoral, mayor será la cantidad de ctDNA), el cambio histológico (diferenciación celular como la activación de oncogenes, inactivación de genes supresores de tumores), las mutaciones pueden ser: (Aza, s/f; Martínez-Ezquerro & Trejo-Becerril, 2007).

1. **Mutaciones en los oncogenes:** Cuando están mutados o alterado, las proteínas que llegan a producir tienen una mayor actividad, lo que ocasiona que se desarrolle el tumor. Se llegan a encontrar mutaciones en el DNA circulante que llegan a involucrar a los genes de la familia RAS (HRAS, KRAS, NRAS). Tienen gran especificidad para poder detectar el gen mutado (No se encuentra mutado en pacientes sanos).
2. **Mutaciones en los genes supresores de tumores:** Cuando la función de las proteínas que son producidas por estos genes se ven alteradas o se pierden, aumenta la probabilidad de que se desarrolle un tumor (un ejemplo puede ser p53).
3. **Translocaciones cromosómicas:** Estas mutaciones se originan cuando los brazos de cromosomas distintos se unen por una recombinación no homóloga que da lugar a dos genes distantes que entren en proximidad física de manera que uno de ellos controle la expresión del otro o se fusionen dando origen a un gen con propiedades oncogénicas.

4. **Alteraciones de microsatélites:** Son secuencias repetitivas de DNA de 2-6 pb donde sus alteraciones en longitud (aumento o disminución) pueden reflejar errores de replicación que son frecuentes en cáncer.
5. **Hipermetilación de promotores de genes:** Son alteraciones epigenéticas que son cambios en la estructura química del DNA sin alterar su secuencia de codificación, pueden llegar a heredarse, estas hipermetilaciones de promotores de genes se encuentran en las secuencias que activan genes supresores de tumores involucrados en el ciclo celular y apoptosis, lo que puede provocar que no se activen y el desarrollo del tumor se potencie.
6. **Mutaciones de DNA mitocondrial:** Las alteraciones coinciden con las células tumorales, las cuales les confieren potencial para la detección (Requiere más estudios que los correlacionen).

Como se ha mencionado, la biopsia líquida se basa en el análisis del ctDNA en la sangre, podemos mencionar algunas de las funciones o usos que puede tener este DNA: (Aza, s/f; Genotipia, 2018).

- Identificar posibles alteraciones genómicas del tumor.
- Calificar heterogeneidad tumoral y mutaciones metastásicas.
- Una detección temprana de la evolución del tumor.
- Poder monitorear a los pacientes en el tratamiento.
- Detectar una posible resistencia al tratamiento.
- Detectar la posible metástasis que haría el tumor.

Distintos estudios y artículos refieren que el ctDNA puede ser utilizado para detectar tempranamente las metástasis cerebrales en el cáncer de pulmón y en el cáncer de mama. Esto debe de ser más estudiado, aunque podría tener gran utilidad por no ser invasivo, ya que proviene de una BL se puede realizar repetidas veces a lo largo de la enfermedad (Antón, 2019; Genotipia, 2019; Karimpour et al., 2021; Morán Mendoza et al., 2014).

10.3 miRNA's

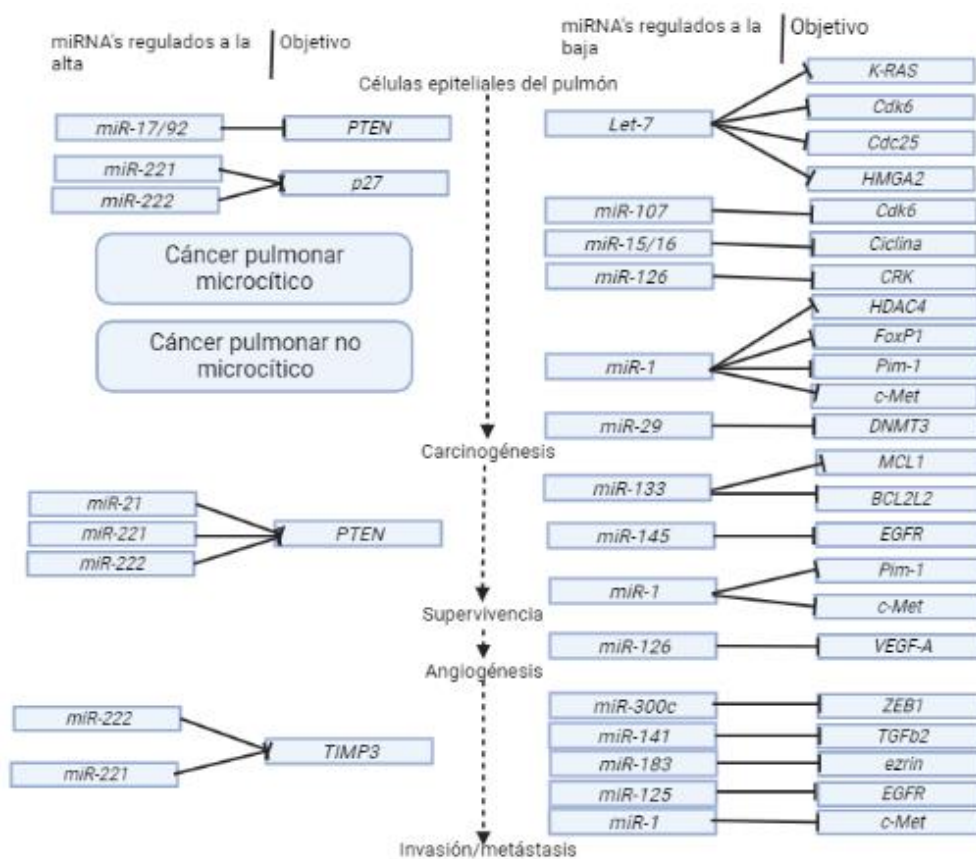
Los miRNA son un tipo de RNA ubicado en las células y en la sangre implicado en la regulación génica, son de los más pequeños de los RNA's (Aproximadamente 22 nucleótidos (nt)), siendo un RNA no codificante y se puede unir al RNA mensajero (RNAm) para inhibir la producción de proteínas. Regulan la función del RNAm copiando o suprimiendo su traducción. Se localizan en todos los cromosomas humanos, a excepción del cromosoma Y. Un aproximado de 50 % se encuentran agrupados y son policistrónicos.

Hoy en día se están investigando para el diagnóstico del cáncer y un posible tratamiento, localizándose frecuentemente en sitios frágiles y en regiones de amplificación o inclusive en regiones de pérdida de heterocigocidad; o pueden

encontrarse en los intrones de los genes (más frecuencia). En los exones es menor la frecuencia, pero con orientación anti sentido (Frontela Noda, 2012; NCI, 2011n; Nelson & Cox, 2009; Pritchard J. & Korf R., 2015).

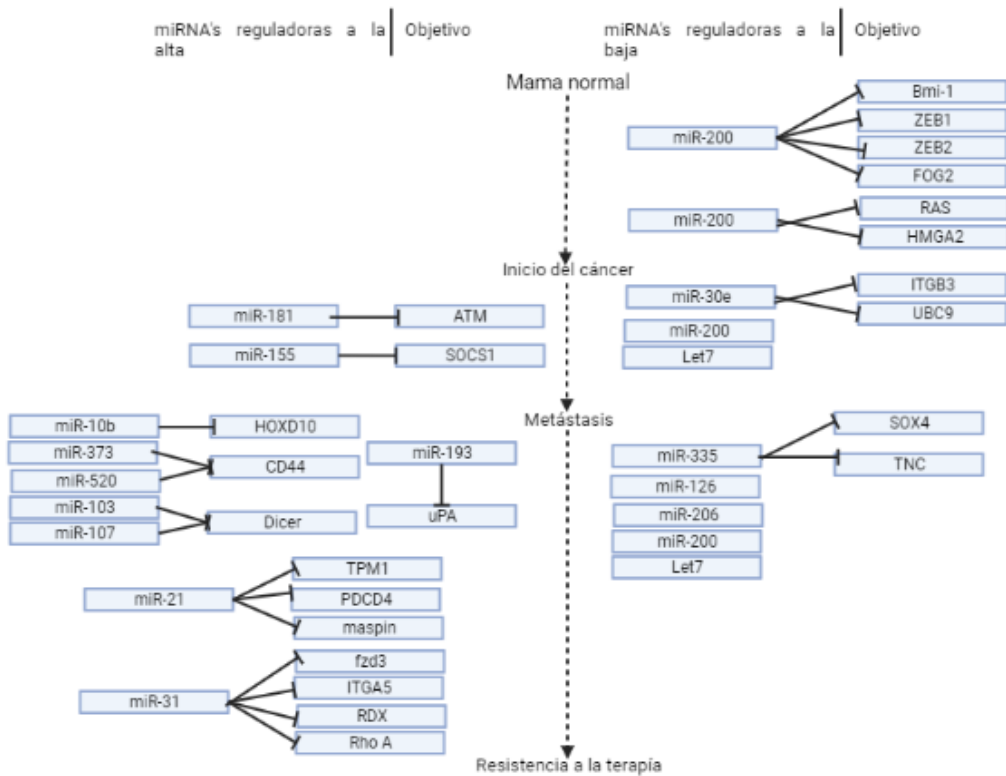
Se estima que un 1 a 5 % del genoma humano es el que corresponde a los miRNA's, los que regulan el 30 % o más de los genes que codifican proteínas. Cada uno puede interactuar con muchos RNAm (Frontela Noda, 2012).

En las imágenes 40 y 41 se aprecian dos mapas del proceso cancerígeno en pulmón y en mama, respectivamente; se indican los miRNA's implicados, regulados al alza o a la baja, y sus respectivos objetivos, a los que llegarán dependiendo de la etapa en la que se encuentre la enfermedad:



Created in BioRender.com bio

Imagen 40. miRNA's implicados en el cáncer de pulmón (KEGG, s/f-a).



Created in BioRender.com bio

Imagen 41. miRNA's implicados en el cáncer de mama (KEGG, s/f-a).

De estos mapas y a ciertos artículos, se investigaron siete miRNA's en cáncer pulmonar y siete miRNA's en cáncer mamario; abajo se presentan la tabla 13 y 14 las cuales muestran los miRNA's que se investigaron para cada enfermedad.

Tabla 13. miRNA's implicados en la formación de metástasis cerebrales en cáncer pulmonar.

miRNA's asociados a la formación de las metástasis cerebrales en cáncer de pulmón	
miRNA 221	miRNA 222
miRNA 200c	miRNA 223
miRNA 25	miRNA 196
miRNA let A2	

Tabla 14. miRNA's implicados en la formación de metástasis cerebrales en cáncer mamario.

miRNA's asociados a la formación de las metástasis cerebrales en cáncer de mama	
miRNA 21	miRNA 10b
miRNA 155	miRNA 335
miRNA 373	miRNA 206
miRNA 18b	

Cada uno de estos miRNA's se presenta y analiza a continuación. Primero se verán los miRNA's del cáncer de pulmón.

10.3.1 miRNA-221

El miRNA-221 es un miRNA oncogénico (denominado antiangiogénico) se dirige hacia el cúmulo de diferenciación 117 (CD117). La CD117 es una proteína superficial de las células, unida al factor de células madre (SCF) ocasionando que ciertas células crezcan. El CD117 se encuentra en altas concentraciones o mutada en algunas células cancerosas. El miRNA-221 previene la migración y proliferación celular y se ha reportado que puede inducir la angiogénesis (NCI, 2011d; Rfam, s/f).

Se encuentra en el cromosoma sexual X (imagen 42), ubicado específicamente en su brazo pequeño, en la región 1, en la banda 1 y subbanda 3 (XP11.3) (imagen 43).

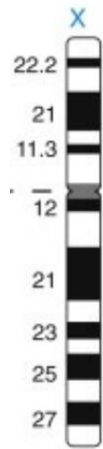


Imagen 42. Estructura del Cromosoma X.



Imagen 43. Localización en Xp11.3 del miRNA-221 (Ensembl, s/f-j).

Indagando en *Ensembl*, se coloca este miRNA en las mega bases (Mb) 45,746,157 a 45,746,266 de Xp11.3. Relacionando estos datos junto con *GenBank*, encontramos a este miRNA con un tamaño de 110 pb, teniendo su secuencia en la parte inferior de la imagen 49 (la flecha roja indica la dirección de la secuencia) y en la siguiente tabla (tabla 15) (Ensembl, s/f-o, s/f-j; GenBank, 2022f).

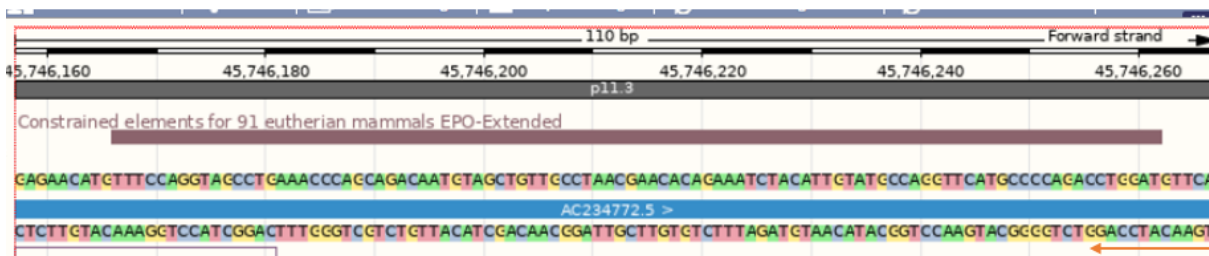


Imagen 44. Tamaño y secuencia de miRNA-221 (Ensembl, s/f-j).

Tabla 15. Secuencia FASTA del miRNA-221 (GenBank, 2022f).

<pre>>NR_029635.1 Homo sapiens microRNA 221 (MIR221), microRNA TGAACATCCAGGTCTGGGGCATGAACCTGGCATAACAATGTAGATTTCTGTGTTTCGTTAGGCAACAGCTACA TTGTCTGCTGGGTTTCAGGCTACCTGGAAACATGTTCTC</pre>
<i>Homo sapiens microRNA 221 (MIR221), microRNA</i>

10.3.2 miRNA-222

El miRNA-222 regula la expresión génica mediante la represión traduccional, se considera un biomarcador sensible y específico no invasivo para el Dx del cáncer de pulmón no microcítico, también puede ayudar a predecir la respuesta terapéutica. Este miRNA estará cerca del anterior miRNA (221) se ubicará en la misma posición del mismo cromosoma (Xp11.3) (imagen 43), sólo que se situará en las Mb 45,747,015-45,747,124, encontrando que también es un miRNA de 110 pb (imagen 45), el orden de su secuencia comienza en la flecha roja y al igual que el miRNA anterior en la siguiente tabla se presenta su secuencia (Ensembl, s/f-k; GenBank, 2022i; OMIM, s/f-a).

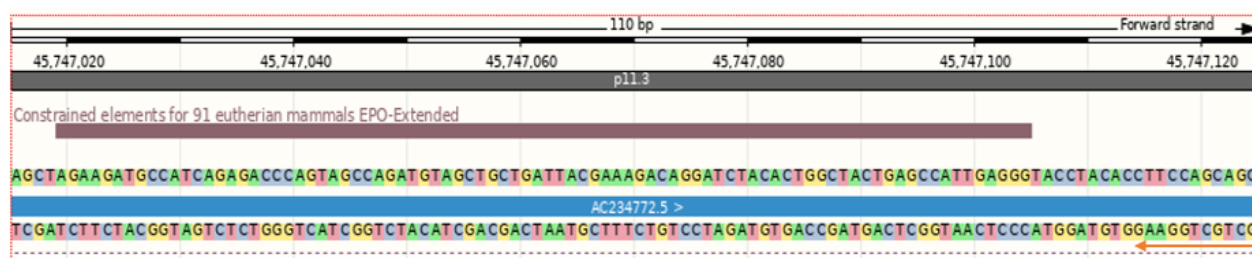


Imagen 45. Tamaño y secuencia de miRNA-222 (Ensembl, s/f-k).

Tabla 16. Secuencia FASTA del miRNA-222 (GenBank, 2022i).

<pre>>NR_029636.1 Homo sapiens microRNA 222 (MIR222), microRNA GCTGCTGGAAGGTGTAGGTACCCTCAATGGCTCAGTAGCCAGTGTAGATCCTGTCTTTTCGTAATCAGCAGC TACATCTGGCTACTGGGTCTCTGATGGCATCTTCTAGCT</pre>
<i>Homo sapiens microRNA 222 (MIR222), microRNA</i>

En la imagen 46 se aprecia la localización de los miRNA's 221 y 222 los cuales están cerca uno del otro. Juntos van a inhibir al gen Inhibidor Tisular de Metaloproteinasas 3 (TIMP3) el cual controla la muerte celular, la angiogénesis, la inflamación tumoral, la invasión y la diseminación de las células tumorales. Los miRNA al estar sobre regulados en el cáncer pulmonar implicaría un inicio más próximo de la metástasis (Hetta et al., 2019; KEGG, s/f-a; OMIM, s/f-a).

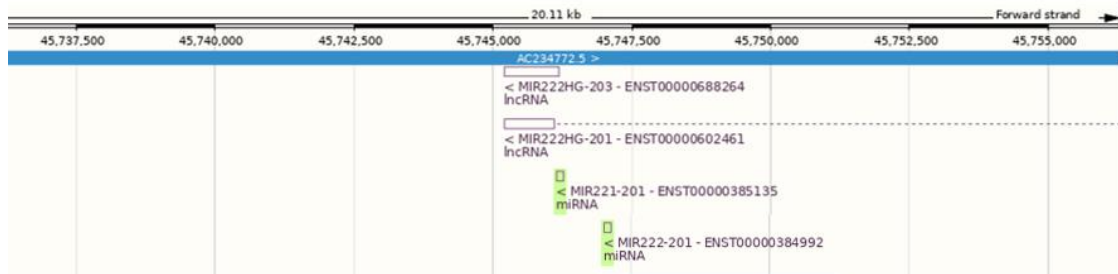


Imagen 46. Localización de miRNA 221 y 222 en Xp11.3 (señalados con color verde) (Ensembl, s/f-o, s/f-p).

En la siguiente imagen 47 se puede observar que miRNA 221 y 222 tienen la función de inhibir a TIMP3 para poder tener una resistencia a los tratamientos y/o terapias, como también al inhibirlo puede provocar la metástasis (Su et al., 2019).

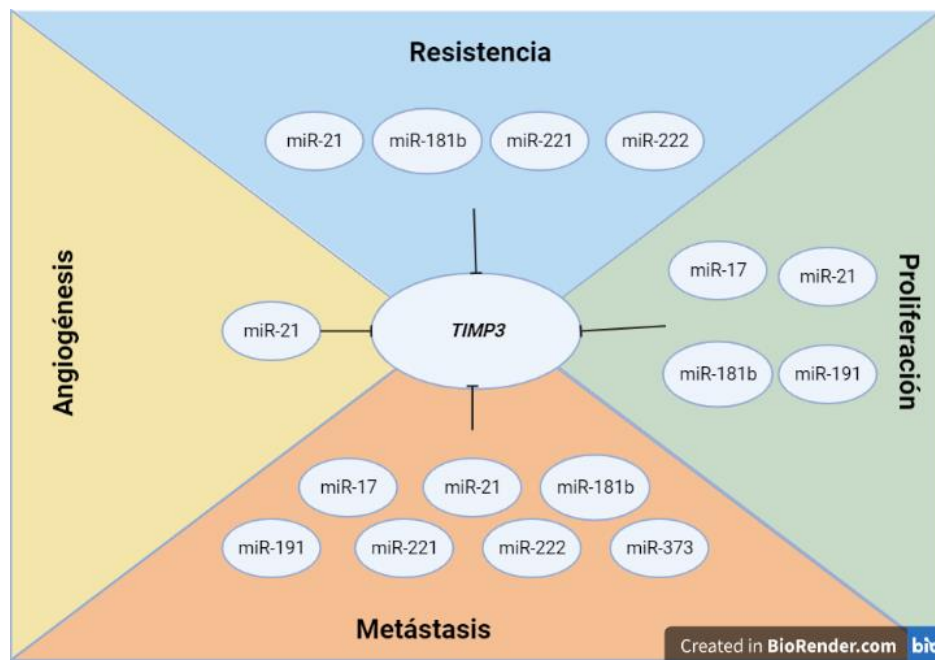


Imagen 47. TIMP3 y su importancia en el cáncer (Su et al., 2019).

10.3.3 miRNA-200c

Este miRNA va a inhibir la expresión génica a un nivel postranscripcional al lograr unirse a secuencias complementarias de los 3 UTR principales del RNAm diana; ubicado en el cromosoma 12 (imagen 48), en su brazo corto, región 1, banda 3, subbanda 31 (12p13.31) (imagen 49), situándose en las Mb 6,963,699 a la 6,963,766 de p13.31 (Ensembl, s/f-f; OMIM, s/f-b).

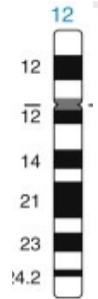


Imagen 48. Estructura del Cromosoma 12.

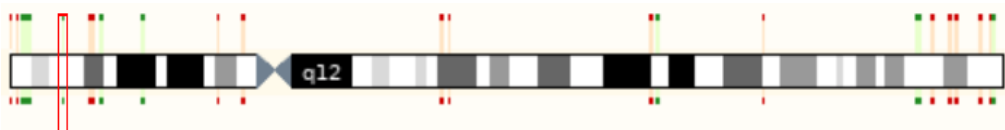


Imagen 49. Localización en 12p13.31 del miRNA-200c (Ensembl, s/f-f).

A diferencia de los miRNA's 221 y 222 que tienen 110 pb, el miRNA-200c está conformado por 68 pb (imagen 50) (flecha roja indica comienzo de la secuencia), en la tabla 17 se aprecia mejor esta secuencia. Actúa inhibiendo a ZEB1 (Zinc finger E-box Binding homeobox), funcionando como un oncogén de las células cancerosas de pulmón metastásico e invasivo. Este miRNA no podría ayudar a detectar específicamente a las metástasis cerebrales, sin embargo, podría ayudar a que la metástasis no suceda (Ensembl, s/f-n; Machiela & Sempere, 2019; Y. Zhang et al., 2019).



Imagen 50. Tamaño y secuencia de miRNA-200c (Ensembl, s/f-f).

Tabla 17. Secuencia FASTA de miRNA-200c (GenBank, 2022h).

<pre>>NR_029779.1 Homo sapiens microRNA 200c (MIR200C), microRNA CCCTCGTCTTACCCAGCAGTGT TGGGTGCGGTTGGGAGTCTCTAATACTGCCGGGTAA TGATGGAGG</pre>
<i>Homo sapiens microRNA 200c (MIR200C), microRNA</i>

10.3.4 miRNA-223

Este miRNA es regulador de funciones como el desarrollo, proliferación de las células, la diferenciación y la apoptosis. Este miRNA como el 221 y 222 se localiza en el cromosoma X (imagen 42) pero, este miRNA estará en el brazo largo, en la región 1, la banda 2 (Xq12) (imagen 51). Situándose en las Mb 66,018,870 a la 66,018, 979. El tamaño del miRNA-223 es como el 221 y 222, de 110 pb, se proporciona su secuencia en la imagen 52 (flecha roja inicia secuencia), en la tabla 18 se logra apreciar mejor esta secuencia (Ensembl, s/f-l, s/f-q; Hamosh, 2021b).

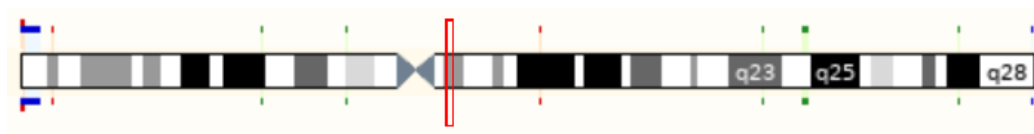


Imagen 51. Localización en Xq12 del miRNA-223 (Ensembl, s/f-l).

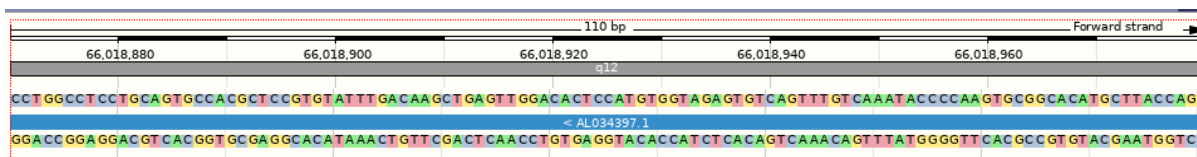


Imagen 52. Tamaño y secuencia de miRNA-223 (Ensembl, s/f-l).

Tabla 18. Secuencia FASTA de miRNA-223 (GenBank, 2022n).

<pre>>NR_029637.1 Homo sapiens microRNA 223 (MIR223), microRNA CCTGGCCTCCTGCAGTGCCACGCTCCGTGTATTTGACAAGCTGAGTTGGACACTCCATGTGGTAGAGTGTC AGTTTGTCAAATACCCCAAGTGCGGCACATGCTTACCAG</pre>
<i>Homo sapiens microRNA mir-223</i>

El miRNA-223 tiene una variante o subtipo denominado miRNA-223-5p, se ha podido observar en el experimento de Dou Liyan, donde nos dice que tiene una función de suprimir la proliferación e invasión de las células del cáncer de pulmón no microcítico, tras inhibir directamente la expresión de E2F8 (Ávila-Moreno et al., 2011; Dou et al., 2019; Monzón León, 2020).

10.3.5 miRNA-25

Regula la expresión postraduccional al mediar la represión específica del RNAm, se encuentra elevado en glioblastomas, al igual que promover la formación de nichos pre-metastásicos al inducir la permeabilidad vascular y la angiogénesis, se ubica este miRNA en el cromosoma 7 (imagen 53), en el brazo largo, región 2, banda 2, subbanda 1 (7q22.1) (imagen 54). localizado en las Mb 100,093,560 a la 100,093,643 de la región q22.1 dando un tamaño de 84 pb (imagen 55), su secuencia se observa en la misma imagen 60 pero se aprecia mejor en la tabla 19 (Ávila-Moreno et al., 2011; Ensembl, s/f-m, s/f-c; GenBank, 2022m; Gross, s/f; Zeng et al., 2018).

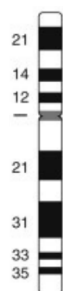


Imagen 53. Estructura del Cromosoma 7.

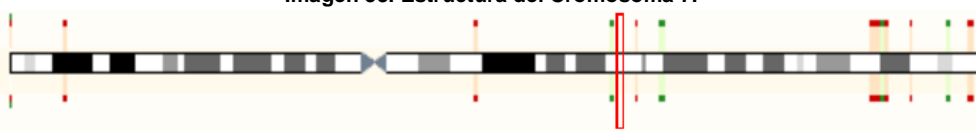


Imagen 54. Localización en 7q21.3 del miRNA-25 (Ensembl, s/f-c, p. 7).



Imagen 55. Tamaño y secuencia del miRNA-25 (Ensembl, s/f-c).

Tabla 19. Secuencia FASTA del miRNA-25 (GenBank, 2022m).

```
>NR_029498.1 Homo sapiens microRNA 25 (MIR25), microRNA
GGCCAGTGTGAGAGGCGGAGACTTGGGCAATTGCTGGACGCTGCCCTGGGCATTGCACTTGTCTCGGTC
TGACAGTGCCGGCC
```

Homo sapiens microRNA miR-25

10.3.6 miRNA-196b

Es un miRNA regula la expresión génica a nivel traduccional por interacciones con el RNAm blanco, se ubica al igual que el anterior en el cromosoma 7 (imagen 53), solo que este se encontrara en el brazo corto, región 1, banda 5, subbanda 2 (7p15.2) (imagen 56). Se encuentra en las Mb 27,169,480 a la 27,169,563 con su secuencia en la parte inferior (imagen 57), en donde se aprecia mejor en la tabla 20. Entre sus funciones está mejorar la migración e invasión de las células cancerosas, en especial de las del tipo no microcítico por la regulación negativa de GATA6 (Ensembl, 2022f, 2022v; Stumpf, 2005).

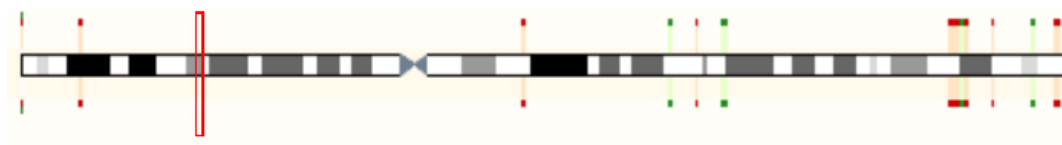


Imagen 56. Localización en 7p14.3 del miRNA-196b (Ensembl, 2022f).



Imagen 57. Localización exacta del miRNA-196b en 7p14.3 y su secuencia (Ensembl, 2022f).

Tabla 20. Secuencia FASTA del miRNA-196b (GenBank, 2022a).

<pre>>NR_029911.1 Homo sapiens microRNA 196b (MIR196B), microRNA ACTGGTCGGTGATTTAGGTAGTTTCCTGTTGTTGGGATCCACCTTTCTCTCGACAGCAGCACTGCCTT CATTACTTCAGTTG</pre>
<p><i>Homo sapiens microRNA 196b (MIR196B), microRNA</i></p>

10.3.7 miRNA-let-A2

El miRNA-Let7 es un fundador de la familia miRNA, se identificó por primera vez en *Candida elegans*, tiene varios homólogos incluido el *let-A2*; se ha encontrado disminuido en tratamiento desfavorable de radioterapias y en supervivencia de personas con metástasis cerebrales. Este miRNA ayudaría en el momento de tener una disminución leve, por lo tanto, empezaría a referir que inician las metástasis cerebrales. Este miRNA se localiza en el cromosoma 11 (imagen 58), en su brazo largo, en la región 2, banda 4, subbanda 1 (11q24.1) (imagen 59). se encuentra en las Mb 122,146,522 a la 122,146,593, con una longitud de 72 pb, esta secuencia (imagen 60) se puede ver en la tabla 21: (Ensembl, s/f-r, s/f-e; GenBank, 2022c; Hartz, 2014; Liu et al., 2018).



Imagen 58. Estructura del Cromosoma 11.

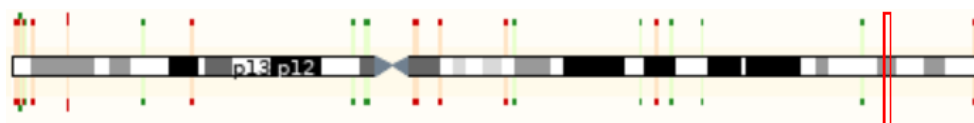


Imagen 59. Localización en 11q24.1. del miRNA-let-A2 (Ensembl, s/f-e).

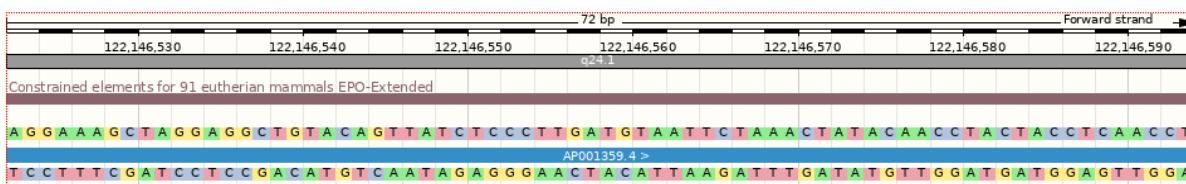


Imagen 60. Tamaño y secuencia del miRNA-let7-A2 (Ensembl, s/f-e, p. 11).

Tabla 21. Secuencia FASTA del miRNA-let7-A2 (GenBank, 2022c).

<pre>>NR_029477.1 Homo sapiens microRNA let-7a-2 (MIRLET7A2), microRNA AGGTTGAGGTAGTAGGTTGTATAGTTTAGAATTACATCAAGGGAGATAACTGTACAGCCTCCTAGCTTTCC T</pre>
<p><i>Homo sapiens microRNA let-7a-2 (MIRLET7A2), microRNA</i></p>

Para los de cáncer de mama se encuentran varios tipos de miRNA's, los cuales pueden alterar el metabolismo energético, proliferación, inestabilidad genómica, evasión/supresión del crecimiento, apoptosis/muerte celular, inmortalidad replicativa, invasión/metástasis y/o angiogénesis (imagen 61) tomando los siete miRNA's mencionados en la tabla 14 (Feliciano Aguirre, 2017).

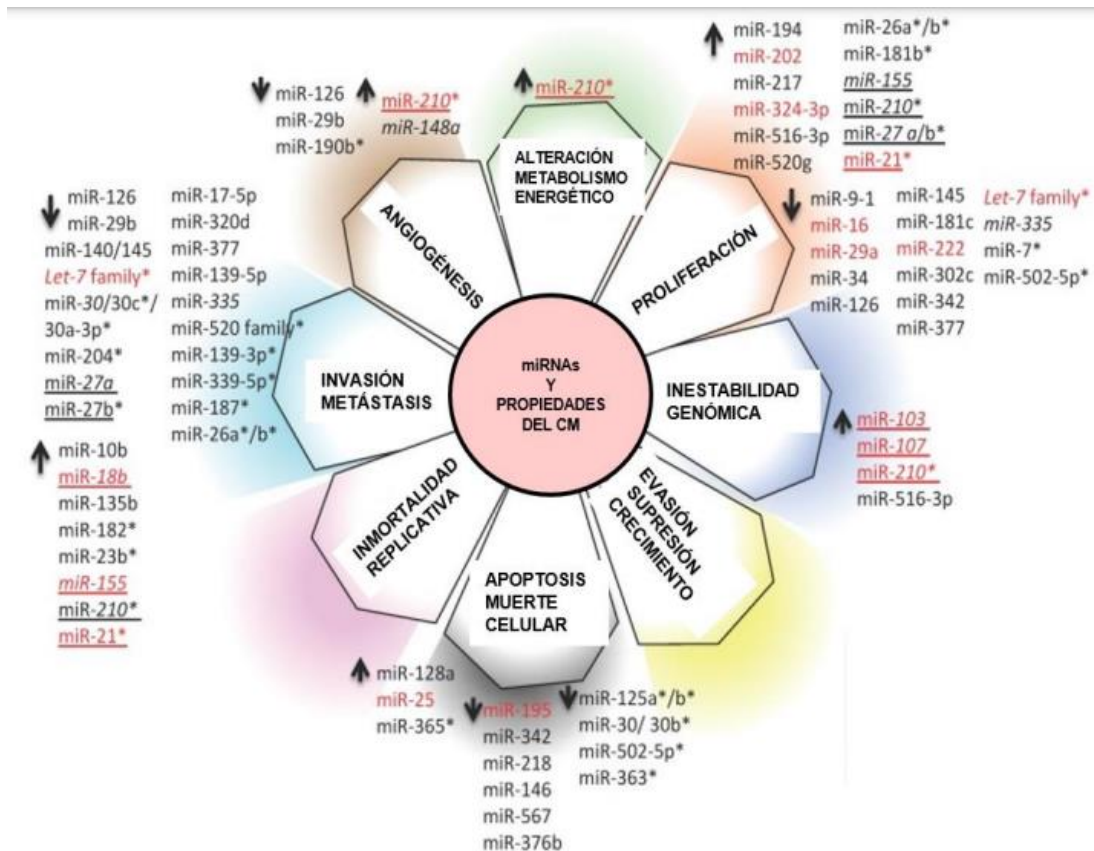


Imagen 61. miRNA's involucrados en el proceso de cáncer de mama (Feliciano Aguirre, 2017).

10.3.8 miRNA-21

Este tipo de miRNA regula la expresión génica al dirigirse a los RNAm's de los genes que codifican proteínas de corte o inhibitorias de la traducción, está involucrado en la invasión y metástasis del cáncer de mama, en este mismo se ha encontrado sobreexpresado al igual que en cáncer de pulmón; frecuentemente esta sobreexpresado en este cáncer promoviendo el crecimiento de células por inhibir los Genes Supresores de Tumores de Tropomiosina-1 (TPM1) y los de muerte celular programada 4 (PDCD4), su expresión esta correlacionada con el grado tumoral y la capacidad de invasividad a los nódulos linfáticos, como también en el aumento de la expresión del HER2 y Metaloproteinas de Matriz Extracelular (MMP2, MMP3) que participan en la metástasis; esto podría sugerirnos una diferenciación celular. Este miRNA está ubicado en el cromosoma 17 (imagen 62), en su brazo largo, región 2, banda 3, subbanda 1 (17q23.1) (imagen 63), en esta región se encuentra en las Mb 59,841,266 a la 59,841,337; teniendo una longitud de 72 pb, su secuencia se logra apreciar en la imagen 64 en la parte inferior y en la tabla 22 (Albíztegui et al., s/f; Ariza Márquez et al., 2014; Feliciano Aguirre, 2017; López-Camarillo & Fonseca-Sánchez, 2014).

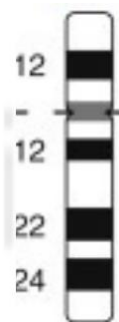


Imagen 62. Estructura del Cromosoma 17.

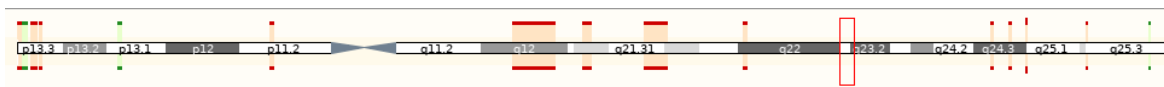


Imagen 63. Localización en 17q23.1 del miRNA-21 (Ensembl, 2022k, p. 17).

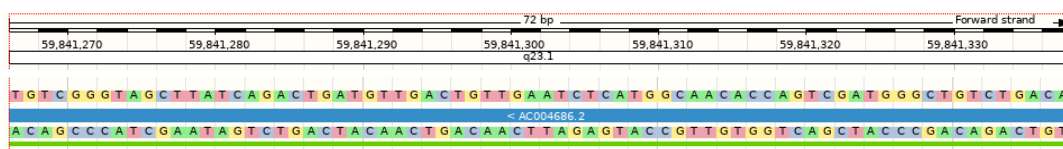


Imagen 64. Tamaño y secuencia del miRNA-21 (Ensembl, 2022k).

Tabla 22. Secuencia FASTA del miRNA-21 (GenBank, 2022j).

<pre>>NR_029493.1 Homo sapiens microRNA 21 (MIR21), microRNA TGTCGGGTAGCTTATCAGACTGATGTTGACTGTTGAATCTCATGGCAACACCAGTCGATGGGCTGTCTGAC A</pre>
<p><i>Homo sapiens microRNA 21 (MIR21), microRNA</i></p>

10.3.9 miRNA-10b

Este miRNA regula la expresión génica al dirigirse a su RNAm, dependerá del grado de complementariedad entre el miRNA y su blanco, puede llegar a inducir una represión a la traducción o degradación del RNAm; este miRNA se expresa mucho en las células del cáncer de mama metastásico, regulando la migración y la invasión celular, reduciendo la expresión de HOXD10. Se ha considerado como un posible marcador de metástasis, pero las células que sobreexpresan este miRNA tienen una elevada angiogénesis (Al evaluar la proteína Ki-67). Se puede ubicar en el cromosoma 2 (imagen 65), en el brazo largo, región 3, banda 1, subbanda 1 (2q31.1) (imagen 66), localizado en las Mb 176,150, 303 a la 176,150,412 midiendo 110 pb (imagen 67), con una secuencia que se aprecia en la tabla 23 (Ariza Márquez et al., 2014; Ensembl, 2022s; Feliciano Aguirre, 2017; López-Camarillo & Fonseca-Sánchez, 2014).



Imagen 65. Estructura del Cromosoma 2.

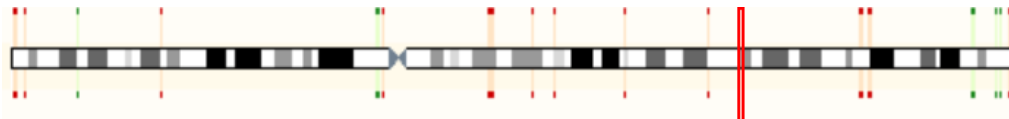


Imagen 66. Localización en 2q31.1 del miRNA-10b (Ensembl, 2022a).

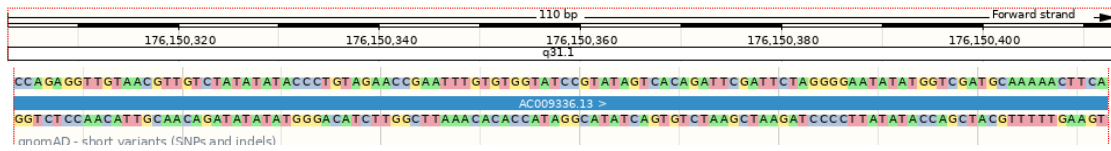


Imagen 67. Tamaño y secuencia del miRNA-10b (Ensembl, 2022a).

Tabla 23. Secuencia FASTA del miRNA10b (GenBank, 2022e).

<pre>>NR_029609.1 Homo sapiens microRNA 10b (MIR10B), microRNA CCAGAGGTTGTAACGTTGTCTATATATATACCCTGTAGAACC GAATTTGTGTGGTATCCGTATAGTCACAGAT TCGATTCTAGGGGAATATATGGTTCGATGCAAAAACCTTCA</pre>
<p><i>Homo sapiens microRNA 10b (MIR10B), microRNA</i></p>

10.3.10 miRNA 155

Este miRNA regula los RNAm apuntando para cortar o reprimir la traducción, disminuye la apoptosis y muerte celular. Se ubica en el cromosoma 21 (imagen 68), en su brazo largo, región 2 (en el rango de 25.573980 a 25.574044 Mb), banda 1, subbanda 3 (21q21.3) (imagen 69), logrando ver su secuencia (tabla 24) y su tamaño de 65 pb (imagen 70) (Albíztegui et al., s/f; Ensembl, 2022u; Feliciano Aguirre, 2017; López-Camarillo & Fonseca-Sánchez, 2014).



Imagen 68. Estructura del Cromosoma 21.

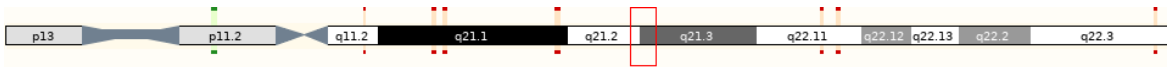


Imagen 69. Localización en 21q21.3 del miRNA-155 (Ensembl, s/f-i).

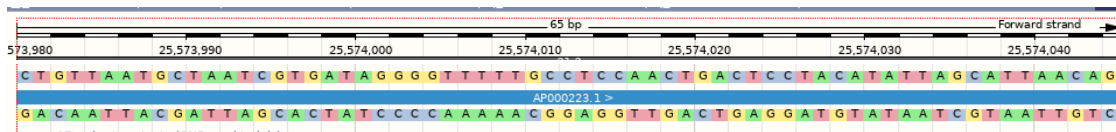


Imagen 70. Tamaño y secuencia del miRNA 155 (Ensembl, s/f-i).

Tabla 24. Secuencia FASTA de miRNA-155 (GenBank, 2022k).

```
>NR_030784.1 Homo sapiens microRNA 155 (MIR155), microRNA
CTGTTAATGCTAATCGTGATAGGGGTTTTTGCCTCCAAGTACTCCTACATATTAGCATTAAACAG
```

Homo sapiens microRNA 155 (MIR155), microRNA

10.3.11 miRNA-335

Este miRNA regula la expresión genética al igual que otros a nivel traduccional, pero a través de la interacción con su RNAm blanco, se ha logrado identificar como un supresor de metástasis en este tipo de cáncer, la metástasis y la migración se verán inhibidas por este miRNA, ya que su receptor es el factor de transcripción SOX4, este mismo se encarga de regular el desarrollo y migración celular. Como el miRNA-196b y el miRNA-25, el 335 se ubica igual en el cromosoma 7 (imagen 63), el 335 se encuentra en el brazo largo, región 3, banda 2, subbanda 2 (7q32.2) (imagen 71), en la parte inferior del cromosoma, ubicada en la región en sus Mb en el rango de 130.496111 a 130.496204 midiendo 94 pb (imagen 72) con su secuencia, la cual se puede observar mejor en la tabla 25 (Ariza Márquez et al., 2014; Ensembl, 2022x; Feliciano Aguirre, 2017; Hamosh, 2014; López-Camarillo & Fonseca-Sánchez, 2014).



Imagen 71. Localización en 7q32.2 del miRNA-335 (Ensembl, 2022g).

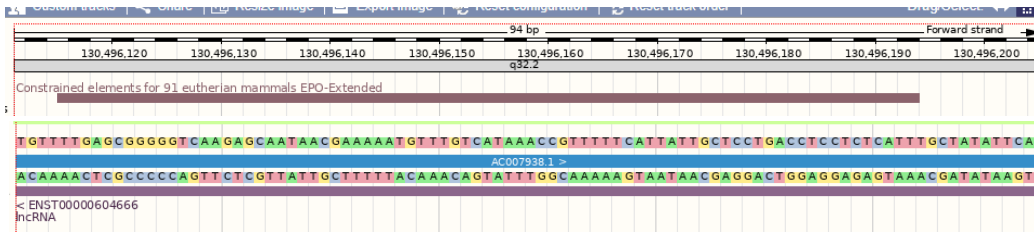


Imagen 72. Tamaño y su secuencia del miRNA-335 (Ensembl, 2022g).

Tabla 25. Secuencia FASTA del miRNA-335 (GenBank, 2022d).

>NR_029899.1	Homo sapiens	microRNA	335	(MIR335),	microRNA
TGTTTTGAGCGGGGGTCAAGAGCAATAACGAAAAATGTTTGTGCATAAACCGTTTTTCATTATTGCTCCTGA					
CCTCCTCTCATTGCTATATTCA					
<i>Homo sapiens microRNA 335 (MIR335), microRNA</i>					

10.3.12 miRNA-373

Este miRNA es de los pocos que regula positivamente la expresión génica, estimula la migración y la invasión celular de este tipo de cáncer mediante la inhibición que da al CD44 (Correlación Inversa), este miRNA esta sobreexpresado en cáncer de mama con metástasis. Se ubica en el cromosoma 19 (imagen 73), su brazo largo, en la región 1, banda 3, subbanda 42 (19q13.42) (imagen 74); ubicado muy cerca del extremo inferior del mismo brazo del cromosoma, encontrado en esa región en las Mb 53.788705 a 53.788773 midiendo 69 pb (imagen 85) y su secuencia se aprecia en la tabla 26 (Ariza Márquez et al., 2014; Ensembl, 2022y; Hartz, 2008; López-Camarillo & Fonseca-Sánchez, 2014).

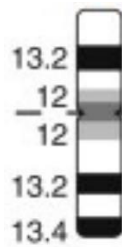


Imagen 73. Estructura del Cromosoma 19.

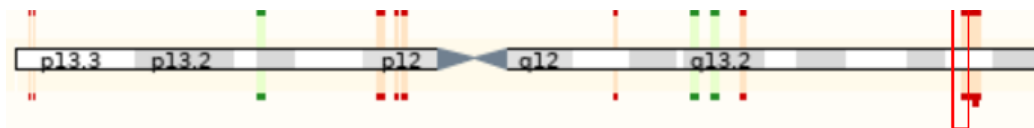


Imagen 74. Localización en 19q13.42 del miRNA-373 (Ensembl, 2022i).

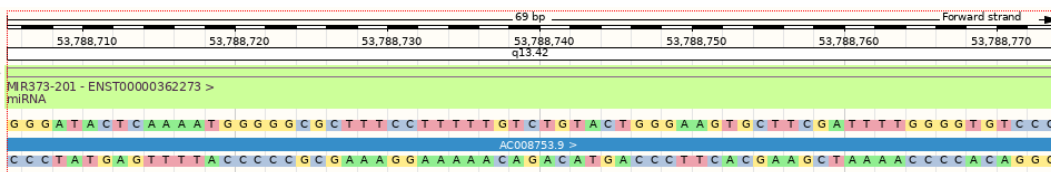


Imagen 75. Tamaño y secuencia del miRNA-373 (Ensembl, 2022i).

Tabla 26. Secuencia FASTA del miRNA-373 (GenBank, 2022i).

<pre>>NR_029866.1 Homo sapiens microRNA 373 (MIR373), microRNA GGGATACTCAAATGGGGGCGCTTTCTTTTTGTCTGTACTGGGAAGTGCTTCGATTTTGGGGTGTCCC</pre>
<i>Homo sapiens microRNA 373 (MIR373), microRNA</i>

10.3.13 miRNA-206

Este miRNA es considerado supresor de metástasis. Se encuentra en el cromosoma 6 (imagen 76), en el brazo pequeño, región 1, banda 2, subbanda 2 (6p12.2) (imagen 77), la cual se encuentra algo cerca del centromero, en la región uno se encuentra en las Mb 52.144349 a 52.144434, midiendo 86 pb (imagen 78), su secuencia se encuentra en la tabla 27 (Ensembl, 2022e, 2022w; Gross, 2007).



Imagen 76. Estructura del Cromosoma 6.

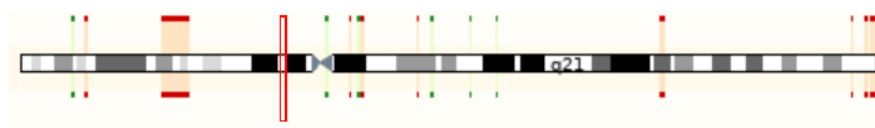


Imagen 77. Localización en 6p12.2 del miRNA-206 (Ensembl, 2022e).

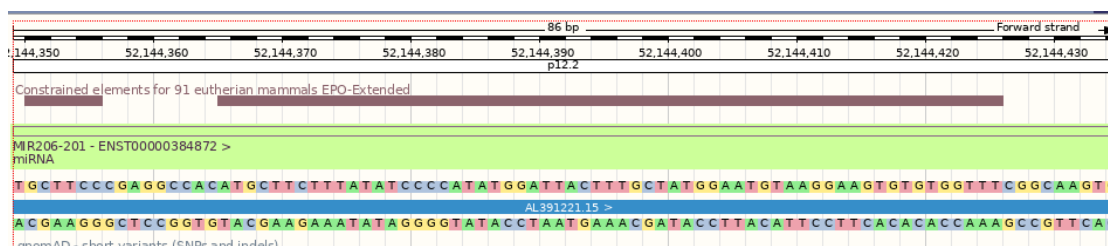


Imagen 78. Tamaño y secuencia del miRNA-206 (Ensembl, 2022e).

Tabla 27. Secuencia FASTA del miRNA-206 (GenBank, 2022b).

<pre>>NR_029713.1 Homo sapiens microRNA 206 (MIR206), microRNA TGCTTCCCGAGGCCACATGCTTCTTTATATCCCCATATGGATTACTTTGCTATGGAATGTAAGGAAGTGTG TGGTTTCGGCAAGTG</pre>
<i>Homo sapiens microRNA 206 (MIR206), microRNA</i>

10.3.14 miRNA-18b

Se asocia este miRNA a un alto riesgo de recurrencia o recaída temprana, este miRNA va a aumentar el proceso de invasión y metástasis, se encuentra en el cromosoma X (imagen 42), en su brazo largo, en la región 2, banda 6, subbanda 2 (Xq26.2) (imagen 79), en esta región estará en las Mb 134, específicamente en las 134.170041 a 134.170111 (imagen 80), su secuencia de 71 pb se observa en la tabla 28 (Ensembl, 2022n, 2022t)

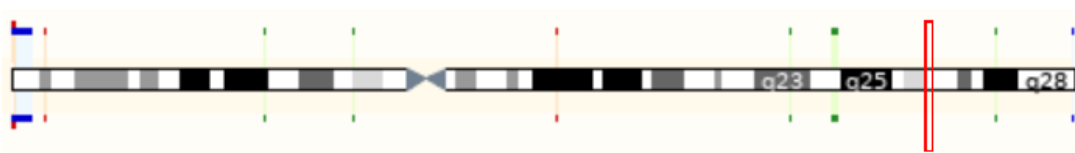


Imagen 79. Localización en Xq26.2 del miRNA-18b (Ensembl, 2022n).

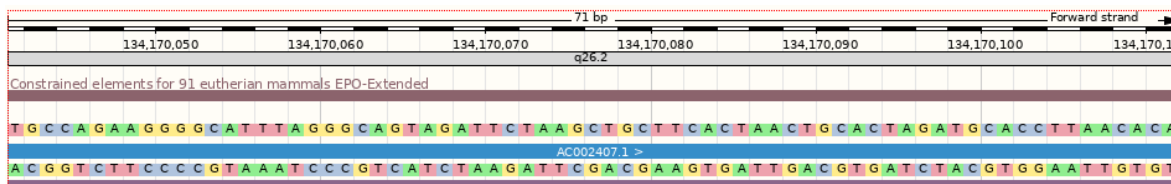


Imagen 80. Tamaño y secuencia del miRNA 18b (Ensembl, 2022n).

Tabla 28. Secuencia FASTA del miRNA-18b (GenBank, 2022g).

>NR_029949.1 Homo sapiens microRNA 18b (MIR18B), microRNA
TGTGTTAAGGTGCATCTAGTGCAGTTAGTGAAGCAGCTTAGAATCTACTGCCCTAAATGCCCTTCTGGCA
<i>Homo sapiens microRNA 18b (MIR18B), microRNA</i>

Para tener acceso rápido a estas bases de datos de cada uno de los miRNA's, a continuación, en la tabla 29 se encontrarán los códigos de cada base datos consultada por cada miRNA:

Tabla 29. Códigos de acceso a las bases de datos de cada miRNA.

miRNA	Códigos de las bases de datos				
	<i>Rfam</i>	<i>GenBank</i>	<i>OMIM</i>	<i>KEGG</i>	<i>Ensembl</i>
221	RF00651	NR_029635.1	X	X	ENSG00000207870
222	X	NR_029636.1	300569	X	ENSG00000207725
200c	X	NR_029779.1	612092	406985	ENSG00000207713
223	X	AJ550427.1	300694	407008	ENSG00000284567
25	X	AJ421746.1	612150	407014	ENSG00000207547
196	X	NR_029911.1	609688	X	ENSG00000283745
Let7-A2	X	NR_029477.1	612142	X	ENSG00000198975
21	X	NR_029493.1	611020	X	ENSG00000284190
10b	X	NR_029609.1	611576	X	ENSG00000207744
155	X	NR_030784.1	609337	X	ENSG00000283904
335	X	NR_029899.1	611768	X	ENSG00000199043
373	X	NR_029866.1	611954	442918	ENSG00000199143
206	X	NR_029713.1	611599	406989	ENSG00000207604
18b	X	NR_029949.1	X	574033	ENSG00000283931
PubMed miRNA223	<i>doi: 10.3727/096504018X15219188894056</i>				
PubMed miRNA25	<i>doi: 10.1038/s41467-018-07810-w</i>				
PubMed miRNA196b	<i>doi: 10.3892/ol.2018.8671</i>				
PubMed miRNALet7	<i>doi: 10.1097/MD.00000000000012847</i>				

10.4 Gen *c-Myc*

La familia de los genes *Myc* son de los más estudiados. Están constituidos por los protooncogenes *c-Myc*, *N-Myc* y *L-Myc*, están relacionadas con distintas neoplasias; actúan como factores de transcripción y reguladores del ciclo celular e intervienen en la proliferación celular, apoptosis y diferenciación celular. El gen *c-Myc* se encuentra en varias vías metabólicas, donde podemos mencionar algunas funciones como la progresión, metabolismo, adherencia celular, angiogénesis, reparación del DNA, apoptosis y diferenciación celular (imagen 81) (Lige, 2021; Ospina Pérez & Muñetón Peña, 2011).

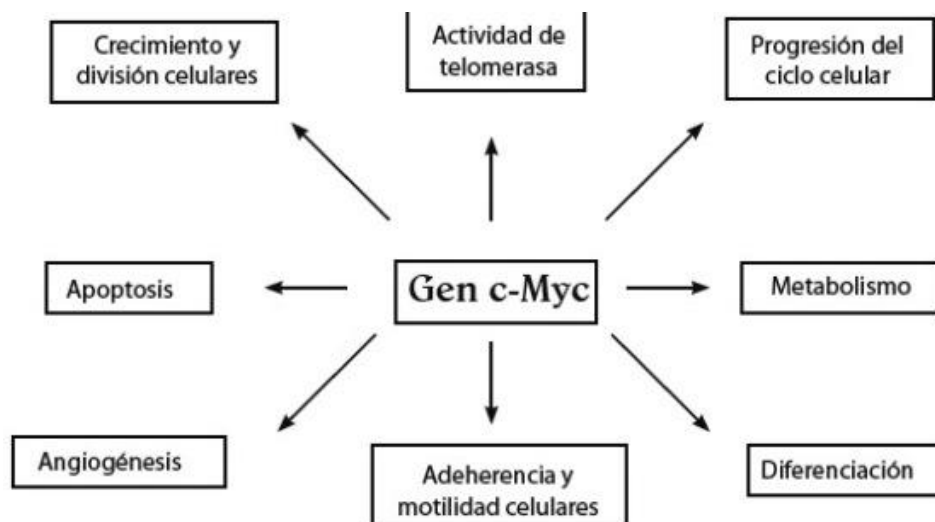


Imagen 81. Funciones de *c-Myc* (Ospina Pérez & Muñetón Peña, 2011).

Esta regulación que tiene *c-Myc* puede ocurrir por distintos mecanismos genéticos como la amplificación, alteraciones cromosómicas de tipo numérica y de tipo estructurales o mutaciones puntuales (relación con inmortalización y transformación de las células cancerosas). Ocurren con gran frecuencia, entre las que se relacionan con oncogénesis, está la translocación recíproca, la cual es un intercambio de segmentos entre dos cromosomas distintos que en este caso es entre el cromosoma 8 y 14 (t(8;14)). Estas alteraciones son muy comunes en los cánceres como el de mama y pulmón. Este gen se localiza en el cromosoma 8 (imagen 82), en su brazo largo, en la región 2, banda 4, subbanda 21 (8q24.21) (imagen 83), en esta región de interés se encuentra en la 127.735434 a 127.742951 Mb del cromosoma (Ensembl, s/f-s; Lige, 2021; Ospina Pérez & Muñetón Peña, 2011; UniProt, s/f-f).

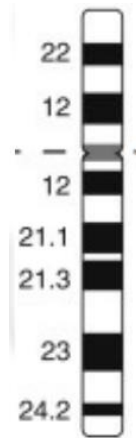


Imagen 82. Estructura del Cromosoma 8.

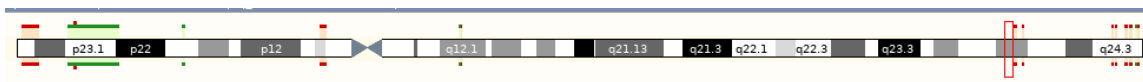


Imagen 83. Localización de *Myc* en 8q24 (Ensembl, s/f-d).

10.5 *Ki67*

Es una proteína marcadora de proliferación celular, el gen se conoce como MKI67, la función de Ki67 es mantener los cromosomas mitóticos individuales dispersos en el citoplasma, cubre la fracción sustancial de la superficie del cromosoma, evita que se colapsen, se une al DNA (en especial a los super enrollados y ricos en adenina y timina); por lo tanto, se ha utilizado ampliamente como un marcador para evaluar la proliferación celular.

Se ha encontrado que Ki67 puede tener una mayor expresión en cáncer de mama, como los tumores mayores a 15 mm, con una baja expresión de los receptores de estrógeno y progesterona, mayores ganglios linfáticos afectados, y HER2 positivo o triple negativo se asociaba esto, si aumenta más es probable que está empezando con el proceso de metástasis. En el cáncer de pulmón se asocia a factores de un gran valor pronóstico como el tamaño del tumor, grado de diferenciación de células tumorales y el estado patológico; si el paciente es fumador y lo deja disminuiría, pero seguiría más alto de lo normal. Este gen se encuentra en el cromosoma 10 (imagen 84) en su brazo largo, aproximadamente en su parte inferior casi al final, en la región 2, banda 6, subbanda 2 (10q26.2) (imagen 85), en la cual la región de interés se encuentra en la 128.096659 a 128.126423 Mb del cromosoma (Campuzano, 2011; Cuidateplus, 2001; Ensembl, 2022z; Hamosh, 2021a; Inwald et al., 2013; Panal Cusati et al., 2014; Sausa & Lucía, 2019).

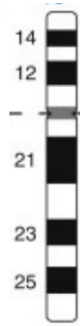


Imagen 84. Estructura del Cromosoma 10.

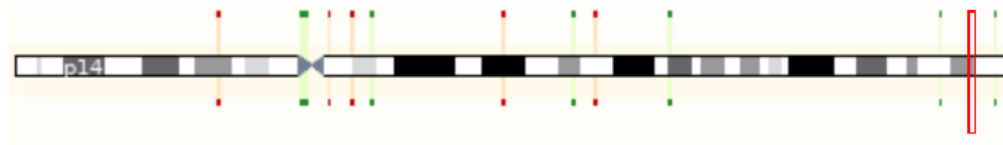


Imagen 85. Localización de Ki67 en 10q26.2 (Ensembl, 2022h).

10.6 Gen *TP53* (p53)

Es una proteína supresora de tumores, cuyo gen se escribe *TP53*, también llamada Antígeno Celular Tumoral p53, Antígeno NY-CO-13, Fosfoproteína p53 o Supresor de Tumor p53; su gen es el p53 o también conocido como *TP53*. Actúa como un gen supresor de tumores en algunos tipos de cáncer, induce la detención del crecimiento o la apoptosis de acuerdo con las circunstancias y el tipo de célula, participante en la regulación del ciclo celular como un transactivador que modula las respuestas positivo y negativamente como el aumento o disminución de la apoptosis y autofagia (imagen 86). Promueve o inhibe la muerte celular de manera transcripcional, activando proteínas proapoptóticas (BAX, NOXA, PUMA) o impidiendo la expresión de proteínas anti apoptóticas como el linfoma del linfocito B2 (BCL2) (Hernández, 2017; McKusick A., 2021; UniProt, s/f-k).

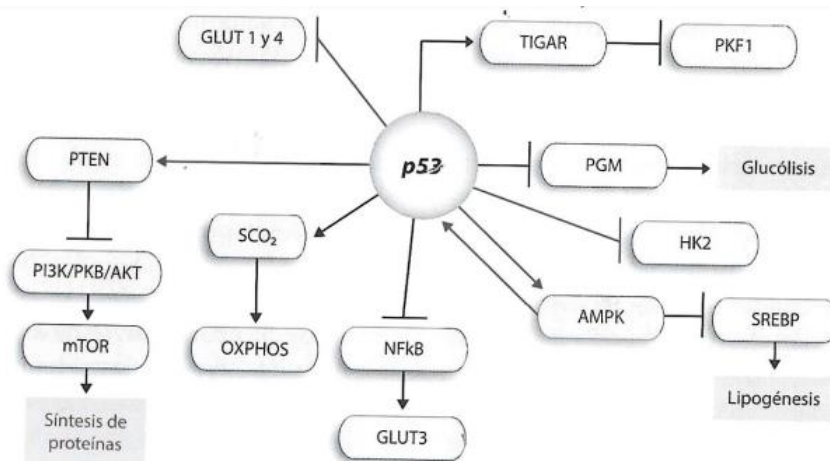


Imagen 86. Algunas funciones del p53 en el Metabolismo celular (Hernández, 2017).

El TP53 se encuentra frecuentemente mutado o inactivado en el 60% de los cánceres, uno de ellos es el cáncer de pulmón y mama.

Si el DNA se encuentra dañado, va a detener el ciclo celular en la fase G1 con esta célula dañada antes de que se replique, activa a las enzimas que reparan el DNA, pero si este daño no se puede reparar se induce la apoptosis. Normalmente las concentraciones de p53 son bajas por la proteína MDM2, se ha observado que si p53 está mutado es un biomarcador, es decir, si está sobre expresado puede indicarnos un inicio de metástasis.

En cáncer de mama se encuentra p53 mutado en el triple negativo, en cáncer de pulmón no se menciona, pero se da más en los de células no pequeñas, para los dos tipos de cáncer se debe de investigar más y experimentar para saber mejor su función relevante en la invasión o metástasis del tumor. Este gen se encuentra en el cromosoma 17 (imagen 87), en su brazo corto, en la región 1 (se encuentra en las 7.661779 a 7.687538 Mb), banda 3, subbanda 1 (17p13.1) (imagen 82) (Duffy et al., 2018; Ensembl, 2022ae; McKusick A., 2021; Oduah & Grossman, 2020; Quintela Senra et al., 2001; Stark et al., 2007).

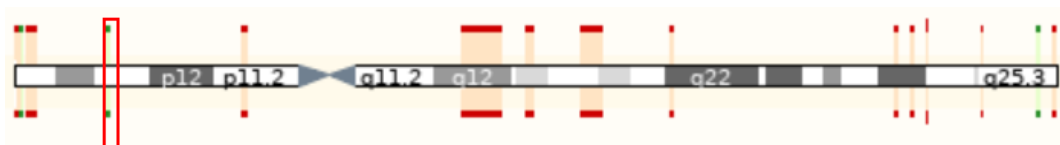


Imagen 87. Localización de TP53 en 17p13.1 (Ensembl, s/f-g).

10.7 CXCL5

CXCL5 también conocido como el péptido activador de neutrófilos 78 (ENA-78), proviene de la familia de las quimiocinas de tipo CXC, anteriormente se consideraba como un quimioatrayente potente y activador de las funciones de los neutrófilos. Al unirse a su receptor CXCR2 puede inducir quimiotaxis de más neutrófilos, promueve la angiogénesis y la reconstrucción del tejido conectivo. Se sugiere que CXCL5 participa en el proceso de inflamación relacionada al cáncer. Un aumento en la expresión de CXCL5 se asocia con estadios tumorales avanzados, invasión local y potencial metastásico. Recientemente se ha demostrado que CXCL5 puede ser un biomarcador potencial para pacientes en cáncer (Converse, 2000; Hu et al., 2018; W. Zhang et al., 2020).

De acuerdo con los artículos de Wen Zhang y Binwu Hu se ha podido descubrir las posibles aplicaciones clínicas de CXCL5 en el cáncer y en específico al de pulmón y mama:

Tabla 30. Aplicaciones clínicas de CXCL5 (W. Zhang et al., 2020, 2020).

Tipo de Cáncer	Aplicación clínica
Pulmón	Se asocia al estadio del tumor, la metástasis en los ganglios
Mama	Niveles altos en metástasis
	Se asocia al estadio de la enfermedad
	Aumenta en muestras tumorales

Los investigadores Zhang y Hu han indicado que el bloqueo de CXCL5/CXCR2 (receptor) podría ser eficaz para impedir el crecimiento de las células tumorales. Puede considerarse para pronosticar el tumor, evaluar su progresión e impedir que haga metástasis. CXCL5 se ubica en el cromosoma 4 (imagen 88) en su brazo largo, en la región 1 (En las 73.995642 a 73.998677 Mb), en la banda 3, subbanda 3 (4q13.3) (imagen 89) (Converse, 2000; Ensembl, 2022q, 2022c; GeneCard, s/f-a; Hu et al., 2018; W. Zhang et al., 2020).

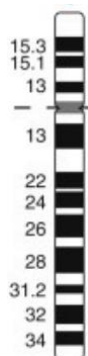


Imagen 88. Estructura del Cromosoma 4.



Imagen 89. Localización de CXCL5 en 4q13.3 (Ensembl, 2022c)

10.8 Genes *RAS*

Los genes *RAS* forman proteínas (GTPasas) que están involucradas en las vías de señalización celular que son las que controlan el crecimiento y la muerte celular. En algunos tipos de cáncer se encuentran formas mutadas de este gen. Estos cambios pueden provocar que las células cancerosas crezcan e invadan otras partes del cuerpo (pueden llegar a ser *KRAS*, *HRAS* y *NRAS*) (NCI, 2011h). El primero, *K-RAS*, se presenta en el cáncer de pulmón.

El gen *K-RAS*, también llamado GTPasa K-RAS o c-K-RAS, cuyo número E.C. es el 3.6.5.2, está implicado en la regulación de la proliferación de las células, es promotor oncogénico al silenciar transcripcionalmente los genes supresores de tumores; ubicándose en el cromosoma 12, en el brazo pequeño, en la región 1, banda 2, subbanda 1.

Normalmente las mutaciones patológicas de este gen están en los codones 12, 13 y en el 61; cuando son pacientes no fumadores, la mutación más frecuente es la transición, que es el cambio de una base púrica por otra púrica, en este caso de una Guanina (G) a una Adenina (A) en el codón 12 o codón 13 (aproximadamente un 92% de los casos), la mayoría de los cambios en aminoácidos es de Glicina (Gly) por un Aspartato (Asp) (aproximadamente un 50% de los casos), o de una Gly por una Valina (Val) (aproximadamente un 28% de los casos), o de una Gly por una Cisteína (Cys) (aproximadamente un 9% de los casos).

En los pacientes fumadores la mutación más común es la transversión, que se refiere al cambio de una purina (A o G) por una pirimidina (C o T), la cual de G a T da en el 84% de los casos aproximadamente, también en los codones 12 o 13; siendo los cambios más comunes por Cys (47% de los casos), Val (24% de los casos), Asp (15% de los casos) y Alanina (Ala) (7% de los casos). Depende mucho de la proteína XP01. Este gen se ubica en el cromosoma 12 (imagen 48), en el brazo corto, en la región 1, banda 2, subbanda 1 (12p12.1) (imagen 90); el tamaño en Mb es algo extenso porque va de 25.205246 Mb a 25.250936 Mb, teniendo un total de su secuencia de 3,096,649,726 pb (Biosalud, 2016; Ensembl, 2022r, 2022i; Gil Moreno, 2018; NCI, 2011i; UniProt, s/f-d).

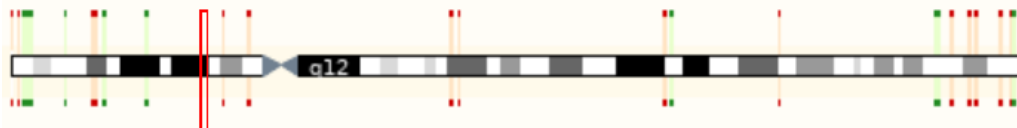


Imagen 90. Localización en 12p12.1 del K-RAS (Ensembl, 2022i).

Estas mutaciones están presentes en un 25% aproximadamente en los tumores, más frecuentes en el cáncer de pulmón, colorrectal y pancreático; este gen impulsa el 32% del cáncer de pulmón, 40% del colorrectal y 85-90% pancreáticos (Chien, 2021).

10.9 *BCL-2*

Proteína que suprime la apoptosis en muchos sistemas celulares y regula la muerte celular, controlando la permeabilidad de la membrana de la mitocondria, inhibe a las caspasas al prevenir la liberación del citocromo c de las mitocondrias o al unirse al factor activador de apoptosis APAF-1. *BCL-2*, *p53*, y *BAX* están sobreexpresados en pacientes con metástasis cerebrales en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Bubb et al (2002) mencionan que la correlación de *Ki-67* y *p53* puede provocar las metástasis cerebrales en este tipo de cáncer de pulmón; mientras que Stark et al mencionan que la correlación *BCL-2/BAX* no ha sido tan estudiada, pero en inmunohistoquímica, no hubo resultados claros en PCR (Bubb et al., 2002; Stark et al., 2007)

10.10 Gen *SOX4*

El gen *SOX4* regula el desarrollo y migración celular, se une con gran afinidad al motivo potenciador de células T (*motivo 5'-AACAAAG-3'*). Este gen se encuentra ubicado en el cromosoma 6 (imagen 76), en el brazo corto del mismo, en su región 2, banda 2, subbanda 3 (6p22.3) (imagen 91), en la cual la región de interés se encuentra en las 21.593751 a 21.598619 Mb. Se ha encontrado que *SOX4* puede ser un oncogén que al estar sobreexpresado puede ocasionar la metástasis y la migración celular en el cáncer de pulmón (Diario Médico, 2022; Ensembl, 2022d, p. 6, 2022ad; McKusick A., 2020; Moreno, 2020; UniProt, s/f-j).

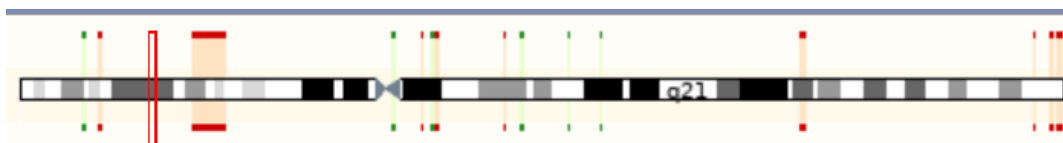


Imagen 91. Localización de *SOX4* en 6p22.3 (Ensembl, 2022d).

10.11 Proteína s100b

Es una proteína que se deriva de la glía, tiene función de factor neurotrófico y supervivencia neuronal en el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC); otro nombre que tiene es el de Proteína B fijadora de Calcio S100. Se unirá débilmente al calcio, pero fuertemente al zinc; las concentraciones fisiológicas de iones de potasio antagonizan la unión de estos dos cationes divalentes, afectando especialmente el sitio de unión de calcio de alta afinidad. La interacción con el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE, Advanced glycation end products, AGER), después de un infarto de miocardio puede desempeñar un papel en la apoptosis de los cardiomiocitos al activar la señalización de ERK1/2 y p53/TP53. Este gen se localiza en el cromosoma 21 (imagen 68), en su brazo largo, en la región 2, banda 2, subbanda 3 (21q22.3) (imagen 92), en esta región, este gen se ubica en las 46.598604 a 46.605208 Mb, se puede observar cómo se localiza en el extremo inferior del mismo brazo del cromosoma (Ensembl, 2022m, 2022ac; Hartz, 2006; UniProt, s/f-i).

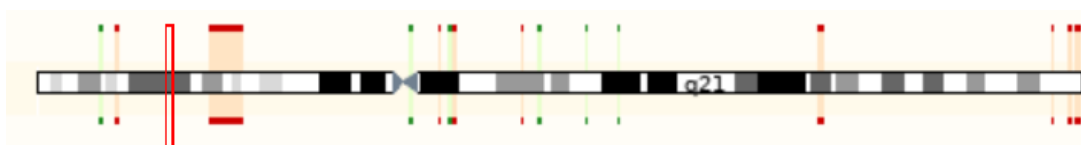


Imagen 92. Localización de S100B en 21q22.3 (Ensembl, 2022m).

El S100B puede detectar metástasis cerebrales de cáncer de pulmón con alta sensibilidad y buena especificidad de acuerdo con Humberto Choi (Choi et al., 2016).

10.12 CYFRA 21.1

Es un anticuerpo monoclonal compuesto por fragmentos solubles de la citoqueratina 19. Esta misma se encuentra abundantemente en el tejido pulmonar; útil como marcador tumoral, siendo sensible en el cáncer de pulmón, sus niveles séricos están elevados en los tumores carcinoides de pulmón como en los adenocarcinomas y microcarcinomas; se puede relacionar con el tamaño del tumor, el estado de los ganglios linfáticos y su estadio de la enfermedad. Puede llegar a presentarse un aumento en tumores de mama, cabeza y cuello, útero, color-recto y estómago (Antonozzi & Gullea, 2016; Castaño López et al., 2008; Cibic Laboratorios, 2019; Lab Busturia, 2013).

10.13 Enolasa neuro especifica (NSE)

La enolasa es una enzima que cataliza la reacción de *2-fosfo-D-glicerato* en *fosfoenolpiruvato*

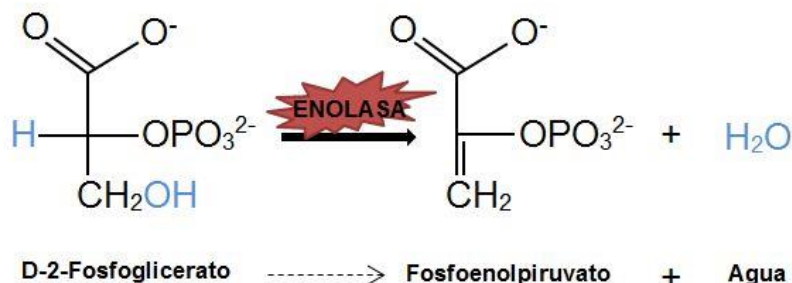


Imagen 93. Reacción que cataliza la enolasa.

Podemos encontrar esta enzima en el tejido cerebral y neuroendocrino, tiene cinco isoformas que están formadas por la combinación de las tres subunidades (Alfa, Beta, Gamma), en la tabla 52 se indican sus isoformas y su localización (Antonozzi & Gulleta, 2016).

Tabla 31. Localización de las Isoformas de las Enolasas (Antonozzi & Gulleta, 2016).

Isoforma	Ubicación
Alfa-Alfa	Se encuentra en la mayoría de los tejidos
Alfa-Beta	Se encuentran solo en los músculos
Beta-Beta	
Alfa-Gamma	Se encuentran en las neuronas y las células neuroendocrinas
Gamma-Gamma	

La NSE es una isoenzima (E.C. 4.2.1.11) que está constituida por las dos subunidades gamma, es muy útil en el Dx de carcinoma microcítico de pulmón, se logra apreciar a la NSE alta en pacientes con carcinomas microcíticos pulmonares que puede relacionarse con la extensión de la enfermedad, pero esta enzima no se logra apreciar en tumores no microcíticos. La NSE está determinada por un gen que se ubica en el cromosoma 12 (imagen 48), brazo corto, región 1, banda 3, subbanda 31 (12p13.31), en la región de interés se encuentra en 6.913745 a 6.923698 Mb (imagen 94) (Antonozzi & Gulleta, 2016; Ensembl, s/f-f; GeneCard, s/f-b; McKusick A., 2015; UniProt, s/f-c).

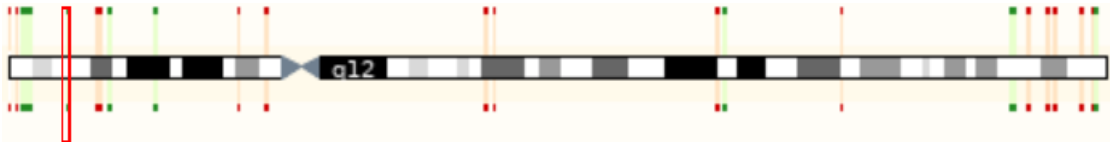


Imagen 94. Localización en 12p13.31 del gen determinante de NSE (Ensembl, s/f-f).

10.14 Antígeno Carbohidratado (Ca 15.3)

Glucoproteína mucínica asociada principalmente con el adenocarcinoma de origen mamario, que se encuentra en el tejido epitelial, en las gotas de los lípidos de la leche, orina y sangre, forma parte de MUC1; su subunidad alfa proporciona protección a las células epiteliales de bacterias y enzimas, mientras que su subunidad beta puede favorecer la progresión del tumor, regula la transcripción de p53 y puede determinar el destino de las células a la respuesta del estrés genotóxico. No afecta sus valores por la edad de la paciente, la menopausia o menstruación, ni por ser fumadora.

Es de gran utilidad para el diagnóstico y evolución del carcinoma mamario; tiene gran utilidad como marcador de formas metastásicas, en este la determinación puede realizarse con técnicas como el radio inmunoensayo (RIA), el análisis inmunorradiométrico (IRMA), el enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) (una mujer no debe tener más de 25 U/mL, ya que es el valor de referencia que marca la literatura). Si se quiere descartar este tipo de cáncer se utiliza este antígeno; el CA 15.3 tiene una correlación con las dimensiones del tumor mamario. Se ha encontrado elevado en pacientes con cáncer de mama con Lactato Deshidrogenasa (LDH) y Albúmina altas, pero no ha sido tan estudiado (Castaño López et al., 2008; Gómez Gutiérrez et al., 2014; NCI, 2011p; Nieder et al., 2015). El aumento de sus niveles dependerá de la etapa del carcinoma mamario (tabla 32):

Tabla 32. Niveles altos de Ca 15.3 en cáncer de mama (Gómez Gutiérrez et al., 2014).

Estadio	Porcentaje aumentado al VR (%)
I	5
II	29
III	32
IV	95
Aproximadamente un 96% de los pacientes con un aumento del antígeno mayor a 25% implica que va progresando la enfermedad	
Aunque un nivel de CA 15.3 de 100 U/mL indica una posible diseminación tumoral (Metástasis)	

Puede llegar a elevarse por otras situaciones “no específicas”, como las indicadas en la tabla 33.

Tabla 33. Elevaciones no específicas de CA 15.3 (Castaño López et al., 2008).

Patologías benignas mamarias (Valor <50 U/mL)	Infecciones Urinarias (I.T.U.)
Patologías Hepatobiliares como la Hepatitis, cirrosis hepática y abscesos	
Pancreatitis Aguda	Enfermedades Autoinmunes

Este antígeno se encuentra en la proteína MUC1 la cual se encuentra en el cromosoma 1 (imagen 95), en su brazo largo, en la región 2, banda 4 (1q24) (imagen 96), en nuestra región de interés se encuentra entre las 155.185824Mb a 155.192916 Mb (Ensembl, s/f-a, p. 1, 2022aa; UniProt, s/f-e).

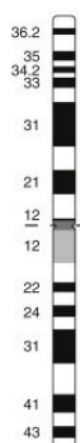


Imagen 95. Estructura del Cromosoma 1.

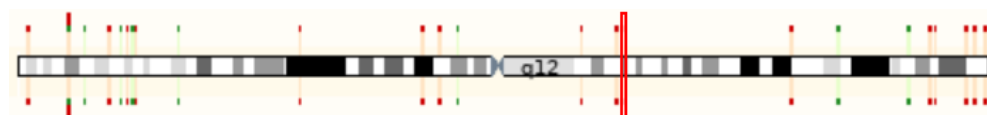


Imagen 96. Localización en 1q24 de la proteína MUC1 (Ensembl, s/f-a).

10.15 Antígeno Carbohidratado (CA 27.29)

Como el CA 15.3, es una proteína que se encuentra en MUC1, es similar al anterior, este CA se emplea en la detección de anticuerpos relacionados con este carcinoma. El valor de referencia que nos proporciona la literatura es hasta 38 U/mL; un aumento de sus niveles depende de la etapa del carcinoma mamario, en la tabla 34 se observa el porcentaje que comúnmente se eleva CA 15.3 en los estadios del carcinoma mamario (Gómez Gutiérrez et al., 2014).

Tabla 34. Aumento de Nivel de CA 27.29 en Cáncer de Mama. (Gómez Gutiérrez et al., 2014)

Estadio	Porcentaje aumentado al VR (%)
I	5
II	29
III	32
IV	95
Aproximadamente un 96% de los pacientes con un aumento del Antígeno mayor a 25% implica que va progresando la enfermedad	

La concentración del CA 15.3 y CA 27.29 van a estar elevados en el 50% de las pacientes con este tipo de cáncer; para la metástasis, un aproximado del 80% de los casos tienen elevado el CA 15.3 y un aproximado del 65% tiene aumentado el CA 27.29 (Pagana & Pagana, 2015).

10.16 Antígeno carcinoembrionario (CEA)

Fue la primera biomolécula propuesta para marcador tumoral, es miembro de la familia de supergén de las inmunoglobulinas, la familia que abarca genes que pueden codificar proteínas de adhesión y antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad. La CEA es una glicoproteína de los antígenos oncofetales presente en el tejido embrionario y en algunos epitelios malignos, se encuentra elevado en carcinomas de colorrectales, mama, pulmón y estómago. Su utilidad más común es en el tratamiento, pero también puede ayudar a identificar metástasis (Aumento en un 35% del nivel anterior). El valor de referencia varía de acuerdo con la tabla 35 (Castaño López et al., 2008; Gómez Gutiérrez et al., 2014; Téllez-Ávila & García-Osogobio, 2005).

Tabla 35. Valores de Referencia del CEA (Gómez Gutiérrez et al., 2014).

Valores de Referencias del Antígeno Carcinoembrionario	
<i>Estos valores son en suero</i>	
No fumadores	<3.8 ng/mL
Fumadores	<5.5 ng/mL
Procesos Benignos	5-10 ng/mL
Líquido Cefalorraquídeo (LCR)	<2 ng/mL

Se encuentra moderadamente elevado (aproximadamente <10 ng/mL) en inflamación, gastritis, cirrosis, tumores de mama no malignos, enfermedad pulmonar crónica y alcoholismo (Gómez Gutiérrez et al., 2014). Este antígeno se puede utilizar junto a otros marcadores para aumentar la eficiencia del diagnóstico, como podrían ser: (Castaño López et al., 2008)

- ⊗ CEA + Alfa-fetoproteína (AFP) → Carcinomas de Hígado
- ⊗ CEA + CA 19.9 → Carcinomas de Páncreas
- ⊗ CEA + CA 15.3 → Carcinoma de mama

Este antígeno está codificado por 29 genes que se encuentran en el cromosoma 19 en su brazo largo, en la región 1, banda 3, subbanda 2 (19q13.2), de los cuales solo se expresan 18, de estos 18, siete pertenecen al subgrupo CEA y 11 al subgrupo de las glucoproteínas específicas del embarazo (Antonozzi & Gullea, 2016; Téllez-Ávila & García-Osogobio, 2005).

10.17 Prolactina (PRL)

La prolactina es un polipéptido que es más conocido como una hormona hipofisaria, con algunas isomorfos como: (Castaño López et al., 2008).

1. Monómero glucosilado, es la forma principal en circulación.
2. Isoforma Big, son dímeros o trímeros glucosilados.
3. Isoforma Big, Big, que es la prolactina unida a inmunoglobulinas (Ig's), esta es la menos activa de las tres.

Es sintetizada y segregada por las células lactótropas a partir del precursor pre-PRL (*Big prolactin*) la cual puede constituir hasta un 20 % de la PRL circulante; su control de secreción es distinto a las demás hormonas adenohipofisarias de una manera prevalentemente inhibitorio gracias a la dopamina hipotalámica. Para poder valorar los niveles elevados de PRL por posibles causas de tumores en el cerebro se puede estimular la producción de la hormona con seis distintas sustancias (imagen 97) (Castaño López et al., 2008).

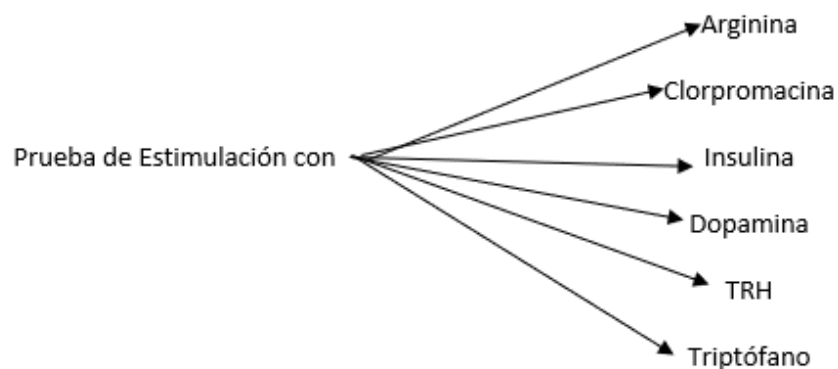


Imagen 97. Pruebas de estimulación de PRL (Castaño López et al., 2008).

Sus valores de referencia varían en función del sexo del paciente, y entre las mujeres depende de la fase en la que está de su periodo, o si está embarazada (en qué trimestre esta). En la tabla 36 se presentan los valores de referencia de PRL en hombres y en mujeres no embarazadas y embarazadas (Gómez Gutiérrez et al., 2014).

Tabla 36. Valores de Referencia de PRL (Gómez Gutiérrez et al., 2014).

Valores de Referencias	
Hombres	4–15 ng/mL
Mujeres no Embarazadas	
Fase Folicular	5-23 ng/mL
Fase Luteica	5-40 ng/mL
Posmenopausia	5-12 ng/mL
Mujeres Embarazadas	
Primer Trimestre	7-31 ng/mL
Segundo Trimestre	31-181 ng/mL
Tercer Trimestre	84-232 ng/mL

El gen PRL se encuentra en el cromosoma 6 (imagen 76) en su brazo corto, región 2, banda 2, subbanda 3 (6p22.3), en la región 22.287244 a 22.302826 Mb (imagen 98) (Ensembl, s/f-t, s/f-b).

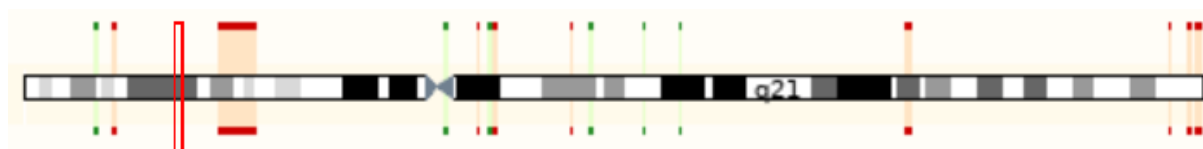


Imagen 98. Localización de la Prolactina en 6p22.3 (Ensembl, s/f-b).

Como sabemos, la prolactina se requiere para producir la leche materna, puede llegar a estimular el crecimiento de las células cancerosas (estas células producen prolactina), niveles altos de ello en sangre puede significar un gran riesgo de desarrollar cáncer de mama; se ha logrado encontrar que el receptor de prolactina está alterado. La PRL interactúa con distintas formas del receptor para poder transformar las células benignas en malignas (se asocia más al cáncer de mama triple negativo). Tras activar su receptor, estimula el receptor de estrógenos alfa (sea con o sin estrógenos); se une a las regiones promotoras de genes proliferativos de esta célula tumoral como el *c-Myc* y favorece el reclutamiento de cofactores estimulando su expresión (Hartz, 2007; Llorens, 2021; UAM, 2009; UniProt, s/f-h; Universidad de Pennsylvania, 2002).

10.18 PIK3CA

Este gen produce la enzima PI3K (fosfoinositol 3-cinasa), la cual está involucrada en varias funciones celulares, sus mutaciones tienen la posibilidad de provocar que la misma enzima sea “hiperactiva” lo que ocasionaría el crecimiento de las células cancerosas. La PI3K es una enzima que informa con señales a las células y ayuda en vigilar la multiplicación de las células. Las mutaciones de este gen junto al TP53 (p53) son comunes en el cáncer de mama y en las metástasis cerebrales de este cáncer, pero la proporción varía de acuerdo con el subgrupo del cáncer de mama. Este gen PIK3CA se encuentra en el cromosoma 3 (imagen 99), en el brazo largo, región 2, banda 6, subbanda 32 (3q26.32) el cual podemos observar en la región de interés en las Mb que va de la 179. 148114 a 179.240093 (imagen 100) (conviveconelcancer, 2021; Ensembl, 2022ab, 2022b; NCI, 2011q, 2011u; Thulin et al., 2021; UniProt, s/f-g).

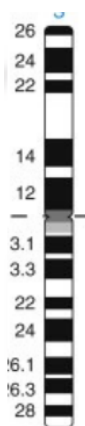


Imagen 99. Estructura del Cromosoma 3.



Imagen 100. Localización en 3q26.32 de PIK3CA (Ensembl, 2022b).

De acuerdo con KEGG esta proteína implicada en distintos tipos de cáncer de mama como el luminal B (RE (+), RP (-) y EGF (+)), HER2 (+), y en el triple negativo (implicados en la proliferación, supervivencia y traducción), al igual que en el cáncer de pulmón microcítico y no microcítico (estos dos últimos no han sido tan estudiado). (KEGG, s/f-b, s/f-d, s/f-c).

10.19 BRCA1 y BRCA2

Aproximadamente un 5 a 10 % de los cánceres de mama tienen un componente hereditario, el cual aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad. En la tabla 37 se mencionan los factores de riesgo que pueden aumentar esta probabilidad en la familia:

Tabla 37. Factores de Riesgo que aumentan la probabilidad de heredar este cáncer (Gómez Gutiérrez et al., 2014; Martínez Gómez et al., 2017).

Factores de Riesgo de heredar el cáncer
En la familia se diagnóstica una o más mujeres a los 45 años o antes
En la familia se diagnóstica una o más mujeres este cáncer antes de los 50 con antecedentes familiares de cáncer de próstata, melanoma y cáncer de páncreas
Haber cáncer de mama en múltiples generaciones de la familia de la mamá o del papá
Que una mujer sea diagnosticada con un segundo cáncer de mama (En la misma mama o en la otra) o se diagnostica el cáncer de mama y el de ovario
En la familia a un hombre se le diagnostica cáncer de mama

Hay dos genes que están muy relacionados y son responsables del cáncer de mama o de ovario en la familia; las siglas BRCA corresponden a cáncer de mama por las siglas en inglés (BReast CAncer), si se tiene cualquier mutación en el código genético o cambio en BRCA1 y/o BRCA2 se tiene una posibilidad más grande de tener este tipo de cáncer.

Se les considera a estos genes como supresores de tumores, ya que como se mencionó en el capítulo 3, producen proteínas que suprimen tumores, ayudando a controlar la multiplicación celular; al tener esta mutación pueden provocar el cáncer. Los hijos que heredan la mutación de alguno o de ambos genes tienen mayor riesgo de desarrollar más el cáncer de mama. El hijo de alguien que porta una mutación en cualquiera de estos genes tiene un 50% de posibilidades de heredar la mutación. Las mutaciones heredadas (llamadas variantes o mutaciones de la línea germinal) están presentes en todas las células del cuerpo desde el nacimiento. Estas mutaciones representan un bajo número, pero de suma importancia dentro de los cánceres de mama (mayoritariamente en Luminal B y Triple Negativo) (Cancer.net, 2020; Gómez Gutiérrez et al., 2014; Martínez Gómez et al., 2017; NCI, 2011j, 2021).

- **BRCA-1:** Es una proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1, el número E.C. 2.3.2.27. Este gen se localiza en el cromosoma 17(imagen 62), en su brazo largo, en la región 2, banda 1, subbanda 3 (17q21.3), en esta región se encuentra en la 43.044295 a 43.170245 Mb (imagen 101) (Ensembl, s/f-h, 2022o; UniProt, s/f-a).

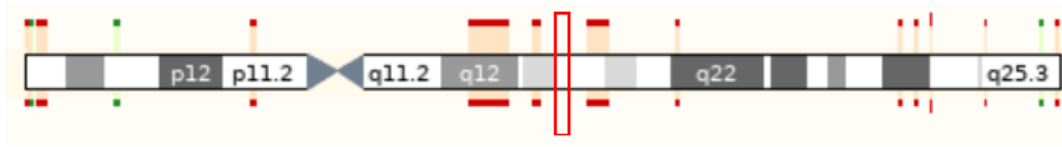


Imagen 101. Localización del gen BRCA-1 en 17q21.3 (Ensembl, s/f-h)

- **BRCA-2:** Este gen se localiza en un cromosoma distinto al BRCA1, se encuentra en el cromosoma 13 (imagen 102) en el brazo largo, región 1, banda 3, subbanda 1 (13q13.1), en la región de interés se encuentra localizado en las 32.315086 a 32.400268 Mb. (imagen 103) (Ensembl, 2022j, 2022p; UniProt, s/f-b).



Imagen 102. Estructura del Cromosoma 13.



Imagen 103. Localización del gen BRCA-2 en el 13q13.1 (Ensembl, 2022j).

Los BRCA1 y 2 se complementan con la mamografía y con los CA 15.3 y 27.29 junto al CEA (Gómez Gutiérrez et al., 2014).

En la tabla 38 se encuentran los accesos rápidos a las bases de datos utilizados desde el Gen *c-Myc* hasta los BRCA1 y 2:

Tabla 38. Códigos de acceso a las bases de datos de los biomarcadores de gen *c-Myc* hasta los BRCA1 y 2.

Biomarcadores	Códigos de las bases de datos		
	Uniprot	OMIM	Ensembl
Gen <i>c-Myc</i>	P01106	190080	ENSG00000136997
<i>Ki67</i>	P46013	176741	ENSG00000148773
<i>TP53</i>	P04637	191170	ENSG00000141510
CXCL5	P42830	600324	ENSG00000163735
GeneCard		GC04M073995	
<i>KRAS</i>	P01116	X	ENSG00000133703
<i>BCL2</i>	P10415	X	X
<i>SOX4</i>	Q06945	184430	ENSG00000124766
s100b	P04271	176990	ENSG00000160307
NSE	P09104	131360	ENSG00000111674
GeneCard		GC12P006913	
CA 15.3 (MUC-1)	P15941	X	ENSG00000185499
PRL	P01236	176760	ENSG00000172179
<i>PIK3CA</i>	P42336	X	ENSG00000121879
KEGG (K00922)	map05222, map05223, map05224		
BRCA-1	P38398	X	ENSG00000012048
BRCA-2	P51587	X	ENSG00000139618

10.20 Marcadores ideales

De los 32 investigados, se llegó a la conclusión de los siguientes biomarcadores y/o marcadores podrían ayudar en cada tipo de cáncer o en los dos al objetivo planteado:

⊗ **Cáncer de pulmón**

- miRNA221 y miRNA222:** De acuerdo con (Hetta et al., 2019; NCI, 2011d; OMIM, s/f-a) inhiben a TIMP3, el cual se encarga de controlar la muerte celular, angiogénesis, inflamación e invasión del tumor.
- miRNA200c:** Como nos refiere (Machiela & Sempere, 2019; Y. Zhang et al., 2019), no detectaría el proceso metastásico, pero podría ayudar a bloquear.
- NSE:** De acuerdo con (Antonozzi & Gulletta, 2016; McKusick A., 2015), NSE se encuentra elevado pero la subunidad *gamma-gamma*, nos informaría sobre el inicio del proceso metastásico cerebral.

4. **SOX4:** (Diario Médico, 2022; McKusick A., 2020; Moreno, 2020) nos dicen que estará sobre expresado en esta enfermedad y está empezando a invadir.

⊗ **Cáncer de mama**

1. **miRNA21:** De acuerdo con (Ariza Márquez et al., 2014; Feliciano Aguirre, 2017; López-Camarillo & Fonseca-Sánchez, 2014), está involucrado en la invasión y metástasis del cáncer, encontrándose sobreexpresado.
2. **miRNA-10b:** con los mismos autores (Ariza Márquez et al., 2014; Feliciano Aguirre, 2017; López-Camarillo & Fonseca-Sánchez, 2014), este miRNA se expresa en la metástasis con Ki67.
3. **miRNA335:** Este miRNA de acuerdo con (Ariza Márquez et al., 2014; Feliciano Aguirre, 2017; Hamosh, 2014; López-Camarillo & Fonseca-Sánchez, 2014) nos dicen que es un supresor de metástasis, la migración y metástasis se verán inhibidas por este miRNA, su receptor es SOX4.
4. **CA 15.3 Y CA 27.29:** (Castaño López et al., 2008; Gómez Gutiérrez et al., 2014; Nieder et al., 2015) nos comentan que al tener un aumento del 95% de su valor podría decir que inicio la metástasis.

⊗ **Ambos tipos de cáncer**

1. **Exosomas:** Los exosomas que liberan estos tumores contienen DNA y RNA, al detectarlos habría un inicio posible de metástasis. (Jia et al., 2017; Jiang et al., 2021; Rojas-Valles et al., 2022; Sociedad Internacional para la Aplicación de Células Madre (ISSCA), 2020).
2. **Ki67:** (Campuzano, 2011; Inwald et al., 2013; Panal Cusati et al., 2014; Sausa & Lucía, 2019) han encontrado que se expresa esta proteína más en estadios graves o avanzados.
3. **DNA circulante:** Se encuentra en estos cánceres metastásicos aumentado de acuerdo con (Antón, 2019; Genotipia, 2019; Karimpour et al., 2021; Morán Mendoza et al., 2014).

Capítulo 11. Conclusiones

Retomando la pregunta de investigación “*¿Existe en la literatura un biomarcador y/o marcador candidato que detecta rápidamente metástasis cerebrales en pacientes con cáncer de mama y pacientes con cáncer de pulmón?*”, al investigar sobre cada uno de ellos, se puede afirmar a la pregunta, ya que en la investigación arrojó la presencia de biomarcadores probables en cáncer mamario y de pulmón.

El objetivo se cumplió satisfactoriamente, encontrando 32 biomarcadores y/o marcadores potenciales en la literatura para la detección con prontitud de las metástasis cerebrales en estas dos enfermedades.

Por lo tanto, es factible que el DNA circulante sea el biomarcador ideal, de acuerdo y respaldado por lo que se encontró y se dijo en el párrafo anterior. En todos los artículos consultados, se observó que se encuentra en pacientes con metástasis, por lo que sería un gran marcador para predecir por su aumento que está iniciando una metástasis cerebral en el cáncer de pulmón y de mama.

Referencias

Albíztegui, R. E. O., Balboa, P. G., Lozada, L. E. G., Chávez, S. A. G., Corona, R. E. F., & Patraca, D. L. B. (s/f). *El papel de los microRNAs (miRNAs) en el cáncer de mama*. 4.

Antón, F. M. (2019). *Caracterización y comparación de mutaciones en tumores primarios tejido metastásico y DNA circulante en pacientes con cáncer de mama metastásico* [Tesis Doctoral]. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/56687/1/T41284.pdf>

Antonozzi, I., & Gullea, E. (2016). *Medicina de Laboratorio* (1ra ed.). Medica Panamericana.

Ariza Márquez, Y. V., Beltrán López, Á. P., Briceño Balcázar, I., & Ancizar Aristizabal, F. (2014). Rol biológico y aplicaciones de los miRNAs en cáncer de seno. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 16(1).
<https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v16n1.44287>

Ávila-Moreno, F., Urrea, F., & Ortiz-Quintero, B. (2011). *MicroRNAs en el diagnóstico y prognosis del cáncer pulmonar*. 63(5), 20.

Aza, A. (s/f). *Qué es la Biopsia Líquida: CTCs, ctDNA cancer pulmon y colon*.
<https://www.labclinics.com/2017/04/04/biopsia-liquida-cancer-pulmon-colon/>

Biosalud. (2016, diciembre 14). *Cáncer de pulmón y mutaciones del gen KRAS*.
<https://biosalud.org/blog/medicina-biologica/cancer-pulmon-mutaciones-del-gen-kras/>

Bubb, R. S., Komaki, R., Hachiya, T., Milas, I., Ro, J. Y., Langford, L., Sawaya, R., Putnam, J. B., Allen, P., Cox, J. D., McDonnell, T. J., Brock, W., Hong, W. K., Roth, J. A., & Milas, L. (2002). Association of Ki-67, p53, and bcl-2 expression of the primary non-small-cell lung cancer lesion with brain metastatic lesion. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 53(5).
[https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02861-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02861-4)

Cacho Díaz, B. (2020). *Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central* (1ra ed.). PyDESA.

Campuzano, I. E. (2011). *Valor pronóstico de la determinación del antígeno Ki-67 en estadios quirúrgicos del cáncer de pulmón no célula pequeña* [Universitat de Barcelona]. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=94290>

Cancer.net. (2012a, junio 21). *Cáncer de mama—Estadísticas*. Cancer.Net.
<https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>

Cancer.net. (2012b, junio 21). *Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Estadísticas*. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-no-peque%C3%B1as/estad%C3%ADsticas>

Cancer.net. (2017, enero 24). *Cáncer de pulmón de células pequeñas— Estadísticas*. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pulm%C3%B3n-de-c%C3%A9lulas-peque%C3%B1as/estad%C3%ADsticas>

Cancer.net. (2019, septiembre 24). *¿Qué es la metástasis?* Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/conceptos-b%C3%A1sicos-sobre-el-c%C3%A1ncer/%C2%BFqu%C3%A9-es-la-met%C3%A1stasis>

Cancer.net. (2020, septiembre 8). *Cáncer hereditario de mama y de ovario*. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-hereditario-de-mama-y-de-ovario>

Castaño López, M. Á., Díaz Portillo, J., & Paredes Salido, F. (2008). *Bioquímica Clínica: De la patología al laboratorio* (1ra ed.). Ergon.

CDC. (2021a, octubre 13). *¿Cómo se diagnostica el cáncer de mama?* Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/diagnosis.htm

CDC. (2021b, diciembre 17). *¿Quién debe hacerse la prueba de detección para el cáncer de pulmón?* https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic_info/screening.htm

CDC. (2022a, marzo 10). *¿Qué es el cáncer de pulmón?* https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic_info/what-is-lung-cancer.htm

CDC. (2022b, septiembre 26). *¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de mama?* Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm

CDC. (2022c, octubre 25). *¿Qué puedo hacer para reducir el riesgo de cáncer de pulmón?* https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic_info/prevention.htm

CDC. (2022d, octubre 26). *¿Cuáles son los factores de riesgo del cáncer de pulmón?* https://www.cdc.gov/spanish/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm

Centro de Enfermedades Contagiosas (CDC). (2022, marzo 9). *¿Qué es el cáncer de mama?* Centers for Disease Control and Prevention.

https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm

Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. (2016, diciembre 2). *Información Estadística Cáncer de Mama*. gob.mx.

<http://www.gob.mx/salud|cnegrs/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>

Chien, S. (2021, febrero 12). *Targeting the KRAS mutation for more effective cancer treatment*. MD Anderson Cancer Center.

<https://www.mdanderson.org/cancerwise/targeting-the-kras-mutation-for-more-effective-cancer-treatment.h00-159458478.html>

Choi, H., Puvenna, V., Brennan, C., Mahmoud, S., Wang, X.-F., Phillips, M., Janigro, D., & Mazzone, P. (2016). S100B and S100B autoantibody as biomarkers for early detection of brain metastases in lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*, 5(4), 413–419. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.07.08>

Cibic Laboratorios. (2019, abril 9). Marcadores tumorales: CA 72-4 y CYFRA 21-1. *Cibic Laboratorios*. <https://www.cibic.com.ar/laboratorios-bioquimicos/marcadores-tumorales-ca-72-4-cyfra-21-1/>

Clínica Universidad de Navarra. (s/f). *Metástasis cerebrales. Causas, síntomas y tratamiento*. Recuperado el 27 de julio de 2022, de <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/metastasis-cerebrales>

Conocimiento, V. al. (2020, octubre 16). La historia del cáncer ¿Enfermedad moderna o avería biológica? *OpenMind*.

<https://www.bbvaopenmind.com/ciencia/investigacion/enfermedad-moderna-averia-biologica-la-historia-del-cancer/>

Converse, P. (2000). CXCL5 (p. OMIM). <https://www.omim.org/entry/600324>

conviveconelcancer. (2021, septiembre 22). La mutación del gen PIK3CA en cáncer de mama. *Convive con el Cáncer*. <https://conviveconelcancer.com/la-mutacion-del-gen-pik3ca-en-cancer-de-mama/>

Cuidateplus. (2001, julio 20). *La proteína Ki-67 valora el riesgo del cáncer de pulmón*. CuidatePlus.

<https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/2001/07/19/proteina-ki-67-valora-riesgo-cancer-pulmon-9006.html>

Curiosoando. (2017, noviembre 13). *¿Qué es un tumor benigno?* Curiosoando.
<https://curiosoando.com/que-es-un-tumor-benigno>

Derrickson, B. (2018). *Fisiología Humana* (1ra ed.). Medica Panamericana.

Diario Médico. (2022, agosto 17). *El gen SOX4 es un candidato a oncogén en cáncer de pulmón*. DiarioMedico.
<https://www.diariomedico.com/medicina/oncologia/el-gen-sox4-es-un-candidato-oncogen-en-cancer-de-pulmon.html>

Dolores Corella, J. M. O., -. (2015). Biomarcadores: Antecedentes, clasificación y guía para su aplicación en epidemiología nutricional. *REVISTA ESPAÑOLA DE NUTRICION COMUNITARIA*, 2, 176–187.
<https://doi.org/10.14642/RENC.2015.21.sup1.5064>

Dou, L., Han, K., Xiao, M., & Lv, F. (2019). MiR-223-5p suprime el crecimiento tumoral y la metástasis en el cáncer de pulmón de células no pequeñas al dirigirse a E2F8. *Oncology Research*, 27(2), 261–268.
<https://doi.org/10.3727/096504018X15219188894056>

Duffy, M. J., Synnott, N. C., & Crown, J. (2018). Mutant p53 in breast cancer: Potential as a therapeutic target and biomarker. *Breast Cancer Research and Treatment*, 170(2), 213–219. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4753-7>

Ensembl. (s/f-a). *Chromosome 1: 155,185,824-155,192,916*. Recuperado el 12 de agosto de 2022, de
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000185499;r=1:155185824-155192916

Ensembl. (s/f-b). *Chromosome 6: 22,287,244-22,302,826*. Recuperado el 17 de agosto de 2022, de
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000172179;r=6:22287244-22302826

Ensembl. (s/f-c). *Chromosome 7: 100,093,560-100,093,643*. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000207547;r=7:100093560-100093643;t=ENST00000384816

Ensembl. (s/f-d). *Chromosome 8: 127,735,434-127,742,951*. Recuperado el 14 de agosto de 2022, de
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000136997;r=8:127735434-127742951

Ensembl. (s/f-e). *Chromosome 11: 122,146,522-122,146,593* browser 107. Recuperado el 10 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000198975;r=11:122146522-122146593;t=ENST00000362105

Ensembl. (s/f-f). *Chromosome 12: 6,963,699-6,963,766*. Recuperado el 8 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000207713;r=12:6963699-6963766;t=ENST00000384980

Ensembl. (s/f-g). *Chromosome 17: 7,661,779-7,687,538*. Recuperado el 18 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000141510;r=17:7661779-7687538

Ensembl. (s/f-h). *Chromosome 17: 43,044,295-43,170,245*. Recuperado el 17 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000012048;r=17:43044295-43170245

Ensembl. (s/f-i). *Chromosome 21: 25,573,980-25,574,044*. Recuperado el 10 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000283904;r=21:25573980-25574044;t=ENST00000385060

Ensembl. (s/f-j). *Chromosome X: 45,746,157-45,746,266*. Recuperado el 7 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000207870;r=X:45746157-45746266;t=ENST00000385135

Ensembl. (s/f-k). *Chromosome X: 45,747,015-45,747,124*. Recuperado el 7 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000207725;r=X:45747015-45747124;t=ENST00000384992

Ensembl. (s/f-l). *Chromosome X: 66,018,870-66,018,979*. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000284567;r=X:66018870-66018979;t=ENST00000385204

Ensembl. (s/f-m). *Gene: MIR25*. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000207547;r=7:100093560-100093643;t=ENST00000384816

Ensembl. (s/f-n). *Gene: MIR200C*. Recuperado el 8 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000207713;r=12:6963699-6963766;t=ENST00000384980

Ensembl. (s/f-o). *Gene: MIR221*. Recuperado el 7 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000207870;r=X:45746157-45746266;t=ENST00000385135

Ensembl. (s/f-p). *Gene: MIR222*. Recuperado el 7 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000207725;r=X:45747015-45747124;t=ENST00000384992

Ensembl. (s/f-q). *Gene: MIR223*. Recuperado el 9 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000284567;r=X:66018870-66018979;t=ENST00000385204

Ensembl. (s/f-r). *Gene: MIRLET7A2*. Recuperado el 10 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000198975;r=11:122146522-122146593;t=ENST00000362105

Ensembl. (s/f-s). *Gene: MYC*. Recuperado el 14 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000136997;r=8:127735434-127742951

Ensembl. (s/f-t). *Gene: PRL*. Recuperado el 17 de agosto de 2022, de https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000172179;r=6:22287244-22302826

Ensembl. (2022a, julio). *Chromosome 2: 176,150,303-176,150,412*. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000207744;r=2:176150303-176150412;t=ENST00000385011

Ensembl. (2022b, julio). *Chromosome 3: 179,148,114-179,240,093*. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000121879;r=3:179148114-179240093

Ensembl. (2022c, julio). *Chromosome 4: 73,995,642-73,998,677*. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000163735;r=4:73995642-73998677;t=ENST00000296027

Ensembl. (2022d, julio). *Chromosome 6: 21,593,751-21,598,619*. https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000124766;r=6:21593751-21598619;t=ENST00000244745

Ensembl. (2022e, julio). *Chromosome 6: 52,144,349-52,144,434*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000207604;r=6:52144349-52144434;t=ENST00000384872

Ensembl. (2022f, julio). *Chromosome 7: 27,169,480-27,169,563*. let7

Ensembl. (2022g, julio). *Chromosome 7: 130,496,111-130,496,204*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000199043;r=7:130496111-130496204;t=ENST00000362173

Ensembl. (2022h, julio). *Chromosome 10: 128,096,659-128,126,423*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000148773;r=10:128096659-128126423

Ensembl. (2022i, julio). *Chromosome 12: 25,205,246-25,250,936*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000133703;r=12:25205246-25250936

Ensembl. (2022j, julio). *Chromosome 13: 32,315,086-32,400,268*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000139618;r=13:32315086-32400268

Ensembl. (2022k, julio). *Chromosome 17: 59,841,266-59,841,337*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000284190;r=17:59841266-59841337;t=ENST00000362134

Ensembl. (2022l, julio). *Chromosome 19: 53,788,705-53,788,773*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000199143;r=19:53788705-53788773;t=ENST00000362273

Ensembl. (2022m, julio). *Chromosome 21: 46,598,604-46,605,208*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000160307;r=21:46598604-46605208

Ensembl. (2022n, julio). *Chromosome X: 134,170,041-134,170,111*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/View?db=core;g=ENSG00000283931;r=X:134170041-134170111;t=ENST00000454574

Ensembl. (2022o, julio). *Gene: BRCA1*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG0000012048;r=17:43044295-43170245

Ensembl. (2022p, julio). *Gene: BRCA2*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000139618;r=13:32315086-32400268

Ensembl. (2022q, julio). *Gene: CXCL5*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000163735;r=4:73995642-73998677;t=ENST00000296027

Ensembl. (2022r, julio). *Gene: KRAS*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000133703;r=12:25205246-25250936

Ensembl. (2022s, julio). *Gene: MIR10B*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000207744;r=2:176150303-176150412;t=ENST00000385011

Ensembl. (2022t, julio). *Gene: MIR18B*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000283931;r=X:134170041-134170111;t=ENST00000454574

Ensembl. (2022u, julio). *Gene: MIR155*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000283904;r=21:25573980-25574044;t=ENST00000385060

Ensembl. (2022v, julio). *Gene: MIR196B*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000283745;r=7:27169480-27169563;t=ENST00000384852

Ensembl. (2022w, julio). *Gene: MIR206*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000207604;r=6:52144349-52144434;t=ENST00000384872

Ensembl. (2022x, julio). *Gene: MIR335*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000199043;r=7:130496111-130496204;t=ENST00000362173

Ensembl. (2022y, julio). *Gene: MIR373*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?g=ENSG00000199143;r=19:53788705-53788773;t=ENST00000362273

Ensembl. (2022z, julio). *Gene: MKI67*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000148773;r=10:128096659-128126423

Ensembl. (2022aa, julio). *Gene: MUC1*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000185499;r=1:155185824-155192916

Ensembl. (2022ab, julio). *Gene: PIK3CA*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000121879;r=3:179148114-179240093

Ensembl. (2022ac, julio). *Gene: S100B*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000160307;r=21:46598604-46605208

Ensembl. (2022ad, julio). *Gene: SOX4*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000124766;r=6:21593751-21598619;t=ENST00000244745

Ensembl. (2022ae, julio). *Gene: TP53*.
https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000141510;r=17:7661779-7687538

Feliciano Aguirre, A. (2017). *Identificación y Caracterización funcional de microRNAs en Cáncer de mama* [Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona].
<https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/458676/afa1de1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Fernández, I. (2021). *Biopsia líquida en cáncer de mama: Utilidad y realidad*. Xemio. <https://www.xemio.org/es/con-solti-blog/208-biopsia-liquida-cancer-mama-utilidad-aplicaciones?dt=1659209582727>

Forero, M., & Cardona, A. (2021). Historia del cáncer y el cáncer en la historia. *Medicina*, 42, 528–562. <https://doi.org/10.56050/01205498.1559>

Frontela Noda, M. (2012). MicroRNAs en el cáncer: De la investigación a la práctica clínica. *Revista Cubana de Medicina*, 51(4), 325–335.

García-Porrero, J. A., & Hurlé M., J. (2005). *Anatomía Humana* (1ra ed.). McGraw-Hill.

GenBank. (2022a). *Homo sapiens microRNA 196b (MIR196B), microRNA (262205181)* [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029911.1

GenBank. (2022b). *Homo sapiens microRNA 206 (MIR206), microRNA (262205467)* [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029713.1

GenBank. (2022c). *Homo sapiens microRNA let-7a-2 (MIRLET7A2), microRNA* (262205588) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029477.1

GenBank. (2022d). *Homo sapiens microRNA 335 (MIR335), microRNA* (262205112) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029899.1

GenBank. (2022e). *Homo sapiens microRNA 10b (MIR10B), microRNA* (262206216) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029609.1

GenBank. (2022f). *Homo sapiens microRNA 221 (MIR221), microRNA* (262206342) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029635.1

GenBank. (2022g). *Homo sapiens microRNA 18b (MIR18B), microRNA* (262205361) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029949.1

GenBank. (2022h). *Homo sapiens microRNA 200c (MIR200C), microRNA* (262205800) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029779.1

GenBank. (2022i). *Homo sapiens microRNA 373 (MIR373), microRNA* (262206222) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029866.1

GenBank. (2022j). *Homo sapiens microRNA 21 (MIR21), microRNA* (262205659) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029493.1

GenBank. (2022k). *Homo sapiens microRNA 155 (MIR155), microRNA* (269846817) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_030784.1

GenBank. (2022l). *Homo sapiens microRNA 222 (MIR222), microRNA* (262206346) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029636.1

GenBank. (2022m). *Homo sapiens microRNA 25 (MIR25), microRNA* (262205684) [Data set]. NCBI Nucleotide Database.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029498.1

- GenBank. (2022n). *Homo sapiens microRNA 223 (MIR223), microRNA (262206350)* [Data set]. NCBI Nucleotide Database. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NR_029637.1
- GeneCard. (s/f-a). *CXCL5 Gene—C-X-C Motif Chemokine Ligand 5*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CXCL5>
- GeneCard. (s/f-b). *Gene—Enolase 2*. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ENO2>
- Genotipia. (2019, mayo 27). Concordancia en tumores metastásicos y ADN tumoral circulante. *Genotipia*. https://genotipia.com/genetica_medica_news/concordancia-tumores-y-adn-tumoral-circulante/
- Genotipia, C. (2018, enero 10). El ADN Circulante y sus aplicaciones clínicas. *Genotipia*. <https://genotipia.com/adn-circulante-aplicaciones-clinicas/>
- Gil Moreno, M. de los L. (2018). *Carcinoma de Pulmón no célula pequeña, con mutación de KRAS: Diferenciación y Caracterización de subtipos, así como de los diferentes mecanismos de resistencia, para la elaboración de tratamiento dirigido* [Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona]. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=229596>
- Gómez Gutiérrez, A., Casas Gómez, M. C., & Gómez Tobón, P. E. (2014). *Ángel. Interpretación Clínica del Laboratorio* (8va ed.). Medica Panamericana.
- Gómez-Chavarin, M., & Morales-Gómez, M. R. (2018). *Exosomas en la propagación de Enfermedades Neurodegenerativas*. 23(3), 13. Artículo de revisión.
- Gross, M. (s/f). *MicroRNA-25*. <https://omim.org/entry/612150>
- Gross, M. (2007). *MiRNA-206* (p. OMIM). <https://omim.org/entry/611599>
- Hall E., J., & Hall E., M. (2021). *Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica* (14va ed.). Elsevier.
- Hamosh, A. (2014). *MiRNA-335*. En *OMIM* (p. OMIM). <https://www.omim.org/entry/611768>
- Hamosh, A. (2021a). *Ki67*. En *OMIM*. <https://www.omim.org/entry/176741>
- Hamosh, A. (2021b). *MicroRNA-223*. En *OMIM*. <https://omim.org/entry/300694>

- Hannafon, B. N., Trigos, Y. D., Calloway, C. L., Zhao, Y. D., Lum, D. H., Welm, A. L., Zhao, Z. J., Blick, K. E., Dooley, W. C., & Ding, W. Q. (2016). Los microARN del exosoma plasmático son indicativos de cáncer de mama. *Breast cancer research: BCR*, 18(1), 90. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0753-x>
- Hartz, P. (2006). *S100b* (p. OMIM). <https://www.omim.org/entry/176990>
- Hartz, P. (2007). *Prolactina PRL* (p. OMIM). <https://www.omim.org/entry/176760>
- Hartz, P. (2008). *MiRNA-373* (p. OMIM). <https://omim.org/entry/611954>
- Hartz, P. (2014). MiRNA-Let7-A2. En *OMIM*. <https://www.omim.org/entry/612142>
- Hermoso Álvarez, A. (s/f). *Hábitos saludables para prevenir el cáncer de mama*. Recuperado el 1 de agosto de 2022, de <https://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/blog-salud/habitos-saludables-prevencion-cancermama>
- Hernández, G. (2017). *Biología Molecular y Genómica del Cáncer* (1ra ed.). PyDESA.
- Hetta, H. F., Zahran, A. M., El-Mahdy, R. I., Nabil, E. E., Esmaeel, H. M., Elkady, O. A., Elkady, A., Mohareb, D. A., Mahmoud Mostafa, M., & John, J. (2019). Evaluación de los perfiles de expresión de miARN-17 y miARN-222 circulantes como biomarcadores no invasivos en pacientes egipcios con cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 20(6), 1927–1933. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1927>
- Histology Channel (Director). (2019, diciembre 6). *Histología del sistema respiratorio CAPÍTULO 15* [Video]. <https://www.youtube.com/watch?v=xnMXgWP4ui4>
- Hodelin Maynard, E. H., Cardona Castillo, M., Maynard Bermúdez, G. I., Maynard Bermúdez, R. E., Hodelin Maynard, E. H., Cardona Castillo, M., Maynard Bermúdez, G. I., & Maynard Bermúdez, R. E. (2019). Aspectos epidemiológicos, clínicos y quirúrgicos de los tumores cerebrales metastásicos. *Revista Información Científica*, 98(4), 524–539.
- Hu, B., Fan, H., Lv, X., Chen, S., & Shao, Z. (2018). Prognostic significance of CXCL5 expression in cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Cell International*, 18, 68. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0562-7>
- INEGI. (2021, octubre 18). *ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA*. 5.

INSP. (s/f). *México frente al cáncer de pulmón*. Instituto Nacional de Salud Pública. Recuperado el 31 de julio de 2022, de <https://www.insp.mx/avisos/mexico-frente-al-cancer-de-pulmon>

Instituto Nacional del Cáncer (NCI). (2021, mayo 5). *¿Qué es el cáncer?* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

Inwald, E. C., Klinkhammer-Schalke, M., Hofstädter, F., Zeman, F., Koller, M., Gerstenhauer, M., & Ortmann, O. (2013). Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: Results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Research and Treatment*, 139(2), 539–552. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2560-8>

Jia, Y., Chen, Y., Wang, Q., Jayasinghe, U., Luo, X., Wei, Q., Wang, J., Xiong, H., Chen, C., Xu, B., Hu, W., Wang, L., Zhao, W., & Zhou, J. (2017). Exosoma: Biomarcador emergente en cáncer de mama. *Oncotarget*, 8(25), 41717–41733. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16684>

Jiang, C., Zhang, N., Hu, X., & Wang, H. (2021). Los exosomas asociados a tumores promueven la metástasis del cáncer de pulmón a través de múltiples mecanismos. *Molecular Cancer*, 20(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01411-w>

Karimpour, M., Ravanbakhsh, R., Maydanchi, M., Rajabi, A., Azizi, F., & Saber, A. (2021). Cancer driver gene and non-coding RNA alterations as biomarkers of brain metastasis in lung cancer: A review of the literature. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112190. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112190>

KEGG. (s/f-a). *MicroRNAs in cancer*. Recuperado el 7 de agosto de 2022, de <https://www.genome.jp/pathway/map05206+K16864>

KEGG. (s/f-b). *PI3K Breast cancer*. Recuperado el 14 de agosto de 2022, de <https://www.genome.jp/pathway/map05224+K00922>

KEGG. (s/f-c). *PI3K Non-small cell lung cancer*. Recuperado el 14 de agosto de 2022, de <https://www.genome.jp/pathway/map05223+K00922>

KEGG. (s/f-d). *PI3K Small cell lung cancer*. Recuperado el 14 de agosto de 2022, de <https://www.genome.jp/pathway/map05222+K00922>

Keith, R. L. (2020). *Carcinoma pulmonar—Trastornos pulmonares*. Manual MSD versión para profesionales.

<https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-pulmonares/tumores-de-los-pulmones/carcinoma-pulmonar>

Lab Busturia. (2013, febrero 5). *CYFRA 21.1 (Marc. Tumoral Pulmón células no pequeñas)*. <https://laboratoriobusturia.com/cyfra-21-1-marc-tumoral-pulmon-celulas-no-pequenas/>

LabsClinic. (s/f). *Qué son los exosomas y por qué son importantes*. Recuperado el 3 de agosto de 2022, de <https://www.labclinics.com/2019/09/12/que-son-los-exosomas-y-por-que-son-importantes/>

Ladrón de Guevara, D., Quera, R., Rozas, S., Schacher, S., Reyes, J. M., Pardo, C., Pefaur, R., Ladrón de Guevara, D., Quera, R., Rozas, S., Schacher, S., Reyes, J. M., Pardo, C., & Pefaur, R. (2017). Cáncer sincrónico y metacrónico detectado con PET/CT en población oncológica. *Revista médica de Chile*, 145(11), 1421–1428. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001101421>

Latarjet, M., & Ruiz Liard, A. (2018). *Anatomía Humana* (5ta ed., Vol. 2). Medica Panamericana.

Lecuona Rodríguez, M. A., Guerrero Álvarez, A., & Leyva Reséndiz, L. J. (2015). *Medicina General. Diagnóstico en Oncología*. Elsevier.

Li, M.-Y., Liu, L.-Z., & Dong, M. (2021). Avances en el papel fundamental y la aplicación de exosomas en la carcinogénesis, el diagnóstico, la terapia y el pronóstico del cáncer de pulmón. *Molecular Cancer*, 20(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01312-y>

Lige, B. (2021). C-Myc. En *OMIM*. <https://www.omim.org/entry/190080?search=c-myc>

Lisker, R., Grether González, P., & Zentella Dehesa, A. (2013). *Introducción a la Genética Humana* (3ra ed.).

Liu, J.-K., Liu, H.-F., Ding, Y., & Gao, G.-D. (2018). Predictive value of microRNA let-7a expression for efficacy and prognosis of radiotherapy in patients with lung cancer brain metastasis: A case-control study. *Medicine*, 97(44), e12847. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012847>

Llavina, N. (2021, octubre 26). *Muestras biológicas: Tipos, obtención, manejo y marco legal*. Groenlandia Tech. <https://groenlandia.tech/blog/analisis-muestras-biologicas/>

Llorens, D. (2021, abril 30). *¿Cómo actúa la prolactina en el cáncer de mama?* Saber Vivir. https://www.sabervivirtv.com/oncologia/como-actua-prolactina-cancer-mama_5645

López-Camarillo, C., & Fonseca-Sánchez, M. A. (2014). Los microRNA: nuevos biomarcadores en cáncer de mama. *Revista Mexicana de Mastología*, 4(3), 8.

Luque Cabrera, J., & Herráez Sánchez, Á. (2002). *Biología Molecular e Ingeniería Genética* (1ra ed.). Harcourt.

Machiela, E., & Sempere, L. (2019). microARN 200c: Descripción general. *ScienceDirect*. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/microrna-200c>

Marín, A., Renner, A., Itriago, L., & Álvarez, M. (2017). METÁSTASIS CEREBRALES: UNA MIRADA BIOLÓGICA Y CLÍNICA. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 28(3), 437–449. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.010>

Martínez Gómez, E., Arnanz Velasco, F., Cano Cuetos, A., Garrido González, N., Zapico Goñi, Á., & Lluca Abella, A. (2017). Perfil de pacientes con mutación BRCA y cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*, 30(4), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2017.11.001>

Martínez-Ezquerro, J. D., & Trejo-Becerril, C. (2007). *DNA circulante y su potencial clínico*. 10.

Mayo Clinic. (s/f). *Metástasis cerebral*. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/brain-metastases/diagnosis-treatment/drc-20350140>

Mayoral Chávez, M. Á., Zenteno Galindo, E., Espinosa Mancilla, B., Martínez Cairo, S., & Guevara Fonseca, J. (2004). PERSPECTIVA MONOGRÁFICA DEL CÁNCER PULMONAR: UN ENFOQUE MOLECULAR Y LA METÁSTASIS AL CEREBRO. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 17(4), 283–292.

McKusick A., V. (2015). *Gene EN02*. <https://www.omim.org/entry/131360?search=%22eno2%20gene%22&highlight=%22eno2%20gene%22>

McKusick A., V. (2020). SOX4. En *OMIM*. <https://www.omim.org/entry/184430>

McKusick A., V. (2021). *P53-TP53* (p. OMIM). <https://www.omim.org/entry/191170>

MedSir. (2020, agosto 31). ¿Qué es la metástasis cerebral en cáncer de mama? *Convive con el Cáncer*. <https://conviveconelcancer.com/metastasis-cerebral-en-cancer-de-mama/>

Monzón León, O. del P. (2020). *MicroARNs como herramientas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón* [Universidad de la Laguna, Facultad de Farmacia]. <https://bit.ly/3bCnuKD>

Moore L., K., Dalley F., A., & Agur R., A. M. (2018). *Anatomía con orientación clínica* (8va ed.). LWW Wolters Kluwer.

Morán Mendoza, E., Rodríguez Gallegos, J., Lara Lozano, M., Leyva Piña, C., Thompson Bonilla, M. del R., Moreno Sandoval, H. N., Rosas Sandoval, G., Calderón Rosete M, G., Rangel Guerrero, S. I., Merino García, J. L., & González Barrios, J. A. (2014). *Células tumorales circulantes en cáncer de mama: Un posible riesgo biológico*. 19(1), 7.

Moreno, C. S. (2020). SOX4: The unappreciated oncogene. *Seminars in Cancer Biology*, 67, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.027>

NCI. (2011a, febrero 2). *Definición de biomarcador* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/biomarcador>

NCI. (2011b, febrero 2). *Definición de biopsia líquida* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/biopsia-liquida>

NCI. (2011c, febrero 2). *Definición de carcinoma in situ* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/carcinoma-in-situ>

NCI. (2011d, febrero 2). *Definición de CD117* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cd117>

NCI. (2011e, febrero 2). *Definición de diseminar* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/diseminar>

NCI. (2011f, febrero 2). *Definición de displasia* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/dysplasia>

NCI. (2011g, febrero 2). *Definición de exosoma* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/exosoma>

NCI. (2011h, febrero 2). *Definición de familia de genes RAS* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ras-gene-family>

NCI. (2011i, febrero 2). *Definición de gen KRAS* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-kras>

NCI. (2011j, febrero 2). *Definición de gen supresor de tumores* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/gen-supresor-de-tumores>

NCI. (2011k, febrero 2). *Definición de hiperplasia* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/hiperplasia>

NCI. (2011l, febrero 2). *Definición de Mammaprint* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mammaprint>

NCI. (2011m, febrero 2). *Definición de metástasis* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metastasis>

NCI. (2011n, febrero 2). *Definición de microARN* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/microrna>

NCI. (2011o, febrero 2). *Definición de muestra biológica* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/muestra-biologica>

NCI. (2011p, febrero 2). *Definición de oncogén* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oncogene>

NCI. (2011q, febrero 2). *Definición de PI3K* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/pi3k>

NCI. (2011r, febrero 2). *Definición de protooncogén* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/proto-oncogene>

NCI. (2011s, febrero 2). *Definición de tumor* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor>

NCI. (2011t, febrero 2). *Definición del ensayo de cáncer de mama Oncotype DX* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/oncotype-dx-breast-cancer-assay>

NCI. (2011u, febrero 2). *Definición del gen PIK3CA* (nciglobal,ncienterprise) [NciAppModulePage]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pik3ca-gene>

NCI. (2012, agosto 17). *Enfermedad de Paget de seno* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-paget-seno>

NCI. (2015a, marzo 9). *Estadificación del cáncer* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>

NCI. (2015b, marzo 31). *Cáncer metastásico* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>

NCI. (2015c, diciembre 23). *Factores de riesgo de cáncer* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>

NCI. (2021, julio 19). *Mutaciones en el gen BRCA: El riesgo de cáncer y las pruebas genéticas* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-brca>

NCI. (2022, junio 7). *Marcadores tumorales* (nciglobal,ncienterprise) [CgvArticle]. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>

Nelson, D., & Cox, M. (2009). *Lehninger. Principios de Bioquímica* (5ta ed.). Omega.

Nicoll, D., Mark Lu, C., & McPhee, S. J. (2018). *Guía para las pruebas diagnósticas* (7ma ed.). McGraw-Hill.

Nieder, C., Dalhaug, A., Haukland, E., Mannsåker, B., & Pawinski, A. (2015). Tumor marker analyses in patients with brain metastases: Patterns of practice and implications for survival prediction research. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 36(8), 6471–6476. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3337-y>

Oduah, E. I., & Grossman, S. R. (2020). Harnessing the vulnerabilities of p53 mutants in lung cancer - Focusing on the proteasome: A new trick for an old foe? *Cancer Biology & Therapy*, 21(4), 293–302. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1702403>

OMIM. (s/f-a). *MicroRNA-222*. <https://www.omim.org/entry/300569>

OMIM. (s/f-b). *MiRNA-200c*. <https://omim.org/entry/612092>

OMS. (2021). *Cáncer de mama*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

OMS. (2022). *Cáncer*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Ospina Pérez, M., & Muñetón Peña, C. M. (2011). Alteraciones del gen c-Myc en la oncogénesis. *Iatreia*, 24(4), 389–401.

Pagana, K., & Pagana, T. (2015). *Laboratorio Clínico. Indicaciones e interpretación de resultados* (1ra ed.). Manual Moderno.

Panal Cusati, M., Herrera de la Muela, M., Hardisson Hernaez, D., Choqueneira Dionisio, M., Román Guindo, A., & de Santiago Garcia, F. J. (2014). Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*, 27(4), 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2014.07.005>

Perales Calzado, C. (2020). *Exosomas: Biomarcadores en cáncer de mama. Perspectivas diagnósticas y terapéuticas* [Zaragoza]. <https://zaguan.unizar.es/record/111379/files/TAZ-TFG-2020-852.pdf>

- Pritchard J., D., & Korf R., B. (2015). *Genética Médica* (3ra ed.). Medica Panamericana.
- Quintela Senra, D., López Sáez, J. J. B., & Senra Varela, A. (2001). La proteína p53 y el cáncer de mama. Revisión crítica. *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*, 14(2), 71–77.
- Rfam. (s/f). *Family: Mir-221*. <https://rfam.org/family/RF00651>
- Roche. (s/f). *Tipos de cáncer de pulmón*. Recuperado el 31 de julio de 2022, de <https://rochepacientes.es/cancer/pulmon/tipos.html>
- Rojas-Valles, E. U., Sánchez-Godínez, J. Y., Bautista-González, A. I., Garduño-Torres, A. E., & González, Y. (2022). Biomarcadores exosomales: Nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*, 80(4), 269–285.
- Sánchez Reyez, R. I. (s/f-a). *Cáncer de pulmón: Información para pacientes*. Recuperado el 31 de julio de 2022, de <https://brexia.com.mx/cancer-de-pulmon>
- Sánchez Reyez, R. I. (s/f-b). *¿Qué es el cáncer de mama?* Recuperado el 1 de agosto de 2022, de <https://brexia.com.mx/cancer-de-mama>
- Sausa, M., & Lucía, S. (2019). Características clínico patológicas del cáncer de mama asociadas a la expresión del marcador celular Ki-67 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 2013-2017. *Anales de la Facultad de Medicina*, 80(4), 427–431. <https://doi.org/10.15381/anales.v80i4.16746>
- Sociedad Americana de Oncología Clínica. (2019, marzo 1). *Estadios del cáncer*. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/diagnostico-de-cancer/estadios-del-cancer>
- Sociedad Americana de Oncología Clínica. (2020, marzo 13). *¿Qué es el cáncer?* Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/conceptos-b%C3%A1sicos-sobre-el-c%C3%A1ncer/%C2%BFqu%C3%A9-es-el-c%C3%A1ncer>
- Sociedad Americana del Cáncer. (s/f). *Estado del receptor hormonal del cáncer de seno*. Recuperado el 1 de agosto de 2022, de <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/comprencion-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html>
- Sociedad Americana del Cáncer. (2019, septiembre 20). *Pruebas para la expresión genética del cáncer de seno*. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer->

de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/pruebas-para-la-expresion-genetica-del-cancer-de-seno.html

Sociedad Americana del Cáncer. (2020). *Pruebas para el cáncer de pulmón*. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/como-se-diagnostica.html>

Sociedad Internacional para la Aplicación de Células Madre (ISSCA). (2020, agosto 31). Exosomas y su potencial como biomarcadores para detectar el cáncer. *Curso Celulas Madre*. <https://cursoscelulasmadre.com/exosomas-como-biomarcadores-para-detectar-el-cancer/>

Stark, A. M., Hugo, H.-H., Tscheslog, H., & Mehdorn, H. M. (2007). p53, BCL-2 and BAX in non-small cell lung cancer brain metastases: A comparison of real-time RT-PCR, ELISA and immunohistochemical techniques. *Neurological Research*, 29(5), 435–440. <https://doi.org/10.1179/016164107X165282>

Stumpf, A. M. (2005). MiRNA-196b. En *OMIM*. <https://www.omim.org/entry/609688>

Su, C.-W., Lin, C.-W., Yang, W.-E., & Yang, S.-F. (2019). TIMP-3 como diana terapéutica para el cáncer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 11, 1758835919864247. <https://doi.org/10.1177/1758835919864247>

Téllez-Ávila, F. I., & García-Osogobio, S. M. (2005). El antígeno carcinoembrionario: A propósito de un viejo conocido. *Revista de investigación clínica*, 57(6), 814–819.

Thulin, A., Andersson, C., Werner Rönnerman, E., De Lara, S., Chamalidou, C., Schoenfeld, A., Kovács, A., Fagman, H., Enlund, F., & Linderholm, B. K. (2021). Discordance of PIK3CA and TP53 mutations between breast cancer brain metastases and matched primary tumors. *Scientific Reports*, 11(1), 23548. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02903-x>

UAM. (2009, marzo 26). *La prolactina, los estrógenos y el cáncer de mama*. Agencia SINC. <https://www.agenciasinc.es/Noticias/La-prolactina-los-estrogenos-y-el-cancer-de-mama>

UniProt. (s/f-a). *BRCA1—Breast cancer type 1 susceptibility protein*. Recuperado el 17 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P38398/entry>

UniProt. (s/f-b). *BRCA2—Breast cancer type 2 susceptibility protein*. Recuperado el 17 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P51587/entry>

UniProt. (s/f-c). *ENO2—Gamma-enolase*. Recuperado el 13 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P09104/entry>

UniProt. (s/f-d). *KRAS - GTPase KRas*. Recuperado el 11 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P01116/entry>

UniProt. (s/f-e). *MUC1—Mucin-1—Homo sapiens (Human) | UniProtKB | UniProt*. Recuperado el 12 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P15941/entry>

UniProt. (s/f-f). *MYC - Myc proto-oncogene protein*. Recuperado el 14 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P01106/entry>

UniProt. (s/f-g). *PIK3CA - Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase*. Recuperado el 14 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P42336/entry>

UniProt. (s/f-h). *PRL - Prolactin*. Recuperado el 17 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P01236/entry>

UniProt. (s/f-i). *S100B - Protein S100-B*. Recuperado el 16 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P04271/entry#structure>

UniProt. (s/f-j). *SOX4—Transcription factor SOX-4*. Recuperado el 16 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q06945/entry>

UniProt. (s/f-k). *TP53—Cellular tumor antigen p53*. Recuperado el 18 de agosto de 2022, de <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P04637/entry>

Universidad de Pennsylvania. (2002, junio 4). *El papel de la prolactina en el cáncer de seno*. Hospimedica.es. <https://www.hospimedica.es/bio-investigaciones/articulos/59150000/el-papel-de-la-prolactina-en-el-cancer-de-seno.html>

Wojciech, P. (2020). *Ross. Histología. Texto y Atlas* (8va ed.). LWW Wolters Kluwer.

Zeng, Z., Li, Y., Pan, Y., Lan, X., Song, F., Sun, J., Zhou, K., Liu, X., Ren, X., Wang, F., Hu, J., Zhu, X., Yang, W., Liao, W., Li, G., Ding, Y., & Liang, L. (2018). MiR-25-3p exosomal derivado del cáncer promueve la formación de nichos premetastásicos al inducir la permeabilidad vascular y la angiogénesis. *Nature Communications*, 9(1), 5395. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07810-w>

Zhang, W., Wang, H., Sun, M., Deng, X., Wu, X., Ma, Y., Li, M., Shuo, S. M., You, Q., & Miao, L. (2020). CXCL5/CXCR2 axis in tumor microenvironment as potential diagnostic biomarker and therapeutic target. *Cancer Communications*, 40(2–3), 69–80. <https://doi.org/10.1002/cac2.12010>

Zhang, Y., Xu, L., Li, A., & Han, X. (2019). The roles of ZEB1 in tumorigenic progression and epigenetic modifications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110, 400–408. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.112>