

Asociación entre el diagnóstico de carcinoma mamario y la actividad de la enzima lactoperoxidasa sérica

Association between the diagnosis of mammary carcinoma and serum lactoperoxidase enzyme activity

Gerardo Brunet Bernal ^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-9302-3054>

Amílcar Arenal Cruz ² <https://orcid.org/0000-0001-2836-352X>

Zaily Fuentes Díaz ³ <https://orcid.org/0000-0002-7694-3246>

Leonardo Hernández Herrera ³ <https://orcid.org/0000-0002-4954-6245>

José Luis Cadenas Freixas⁴ <http://orcid.org/0000-0003-1351-8821>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Camagüey. Cuba.

² Universidad de Camagüey “Ignacio Agramante Loynaz”. Camagüey, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Provincial Docente Oncológico María Curie. Camagüey.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey. Cuba.

Autor para la correspondencia: gerardobb.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: la enzima lactoperoxidasa tiocianato es una proteína producida por células epiteliales en los acinos mamarios. Los carcinomas de la mama constituyen un tipo de cáncer que se origina por la transformación maligna de las células acinares de la mama y se caracterizan por el crecimiento y multiplicación descontrolado. Por tanto, podría existir una correlación entre el cáncer de mama y el aumento de la actividad sérica de la lactoperoxidasa.

Objetivo: determinar la asociación entre el diagnóstico de carcinoma mamario y la actividad aumentada de la enzima lactoperoxidasa sérica en muestras de pacientes que han sido atendidos en el Hospital Oncológico María Curie de Camagüey en el periodo de abril a agosto del 2022.

Métodos: se desarrolló un estudio correlacional en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos de Camagüey, en el período de abril a agosto del 2022. Se empleó la citología por aspiración con aguja fina para el diagnóstico histopatológico del carcinoma mamario y se determinó la actividad de la enzima lactoperoxidasa sérica mediante el método del pirogalol salicilato. Se emplearon las pruebas t de student y chi-cuadrado para el análisis estadístico de los datos.

Resultados: el carcinoma ductal infiltrante fue el subtipo de cáncer más frecuente con un 94,1 % del total de las muestras. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de muestras analizadas $p=0.000$. De un total de 34 muestras positivas, 32 presentaron aumento de la actividad enzimática.

Conclusiones: Hubo asociación entre el diagnóstico de carcinoma mamario y niveles aumentados de la enzima lactoperoxidasa sérica.

Palabras clave: lactoperoxidasa sérica; carcinoma de mama; método del pirogalol.

ABSTRACT

Background: the enzyme lactoperoxidase thiocyanate is a protein produced by epithelial cells in the mammary acini. Breast carcinomas are a type of cancer that originates from the malignant transformation of the acinar cells of the breast and are characterized by uncontrolled growth and multiplication. Therefore, there could be a correlation between breast cancer and increased serum lactoperoxidase activity.

Objective: to determine the association between the diagnosis of mammary carcinoma and the increased activity of the serum lactoperoxidase enzyme in samples of patients who have been treated at the Maria Curie Oncology Hospital in Camagüey from April to August 2022.

Methods: a correlational study was developed at the Center for Immunology and Biological Products of Camagüey, from April to August 2022. Fine-needle aspiration cytology was used for the histopathological diagnosis of mammary carcinoma and the activity of serum lactoperoxidase enzyme by the pyrogallol salicylate method. Student's t and chi-square tests were used in the statistical analysis of the data.

Results: infiltrating ductal carcinoma was the most frequent subtype of cancer with 94,1 % of the total samples. Significant differences were found between the groups of samples analyzed $p=0,000$. Of a total of 34 positive samples, 32 showed increased enzyme activity.

Conclusions: There was an association between the diagnosis of mammary carcinoma and increased levels of the serum lactoperoxidase enzyme.

Keywords: serum lactoperoxidase; breast carcinoma; Pyrogallol Method.

Recibido: 10/09/2022

Aceptado:15/10/2023

Introducción

El cáncer de mama (CM) puede ser definido como la transformación maligna que sufren las células epiteliales que recubren los conductos y lobulillos de la mama. La enfermedad se caracteriza por el crecimiento y multiplicación descontrolada de las células cancerígenas. Como producto del crecimiento descontrolado se producen tumores que destruyen e invaden el tejido circundante. Los carcinomas constituyen los subtipos tumores más frecuentes que afectan a la mama.⁽¹⁾

El carcinoma ductal infiltrante constituye el subtipo más común, de los tumores cancerígenos de las mamas, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante que representa el 10 %.⁽²⁾ El resto de los procesos malignos que afectan al tejido mamario en conjunto son menos frecuentes. El carcinoma lobulillar se origina en las células de los acinos mamarios que producen la leche, mientras que el ductal se origina de células epiteliales que tapizan los conductos por donde transcurre la leche.⁽³⁾

El CM constituye un problema de salud mundial. Representa la principal causa de muerte asociada al cáncer. Es menos frecuente en el sexo masculino, sin embargo, esto no descarta la posibilidad de complicaciones asociadas a la enfermedad.⁽⁴⁾ En Latinoamérica y el Caribe cada año se diagnostican 100 000 casos nuevos con un aumento durante el período mencionado del 18 %, con una variación entre el 10 % y 21 % en el Caribe y Centroamérica respectivamente.⁽⁵⁾

En Cuba cada año se diagnostican más de 2 200 nuevos casos de cáncer de mama y el mayor riesgo de padecerlo está entre las edades -de 50 a 64 años-. Solo en el 2017 se produjeron 1519 defunciones, lo que representa 26,9 defunciones por cada 100 000 habitantes.⁽⁶⁾

La provincia de Camagüey respecto a la incidencia, el indicador se mantiene alto entre 200 y 300 personas son intervenidas mediante cirugía cada año por cáncer mamario.

En la ciudad agramontina solo en 2020 acudieron a consulta de clasificación de mama más de 7800 pacientes, de ellas el 83 % fueron positivas y requirieron intervención quirúrgica unas 347 pacientes.⁽⁷⁾ Por lo antes expuesto, resulta evidente que el diagnóstico temprano podría contribuir a un mejor manejo de la enfermedad.

En la provincia Camagüey al igual que en el resto del país el diagnóstico y seguimiento del CM se realiza apoyándose en pruebas de imagen que incluyen la mamografía, ecografía de mama, resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada. Sin embargo, el diagnóstico de certeza requiere realización de la biopsia. Las biopsias que con mayor frecuencia se realizan son: citología por aspiración con aguja fina (CAAF), biopsia por punción con aguja gruesa y la biopsia incisional.⁽⁸⁾

Marcadores tumorales como receptores de estrógenos y progestágenos (RE y RP), la mucina CA15-3, también están disponibles.⁽⁹⁾ No obstante, la búsqueda de nuevos diagnosticadores y biomarcadores séricos constituye una prioridad para el sistema de salud por la importancia que supone el diagnóstico temprano en el control de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

La enzima lactoperoxidasa es una proteína producida por las células epiteliales que tapizan los conductos y acinos mamarios. Esta enzima cataliza la oxidación de ciertos compuestos dadores de hidrógeno, como fenoles (guayacol, pirogalol) y aminas aromáticas (o-fenilendiamina) por medio de peróxidos (H_2O_2).⁽¹¹⁾ El método de Dupoy⁽¹¹⁾ y método del pirogalol son empleados para determinar la actividad de la enzima en fluidos como leche humana donde la actividad media es de 0,023 U/mL y saliva respectivamente.⁽¹²⁾

El aumento de la actividad de la LP sérica podría estar asociado al CM por ser las células epiteliales acinares susceptibles a transformarse en malignas y desencadenar

tumores malignos en las mamas, sin embargo, en las literaturas revisada no se encontró información al respecto.

El presente estudio pretende determinar la asociación entre el diagnóstico de cáncer mamario y la actividad aumentada de la enzima lactoperoxidasa sérica en muestras de pacientes han sido atendidos en el Hospital Oncológico María Curie de Camagüey en el periodo de abril a agosto del 2022.

Métodos

Se realizó un estudio correlacional, en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, en el período comprendido de abril a agosto de 2022. Se emplearon 119 muestra de las cuales 34 procedieron de pacientes con CM y 85 de sujetos sanos (grupo control). Las muestras incluidas cumplieron los siguientes criterios: fueron tomadas de sangre venosa periférica en ayuna, horario entre ocho y diez de la mañana, conservación inmediata por congelación luego de obtenido el suero a -30 °C. Se excluyeron las muestras de suero hemático y con presencia de turbidez o precipitados visibles.

Se empleó la citología por aspiración con aguja fina (CAAF),⁽¹³⁾ como método para el diagnóstico histológico del CM. La determinación de la enzima lactoperoxidasa sérica se efectuó el método de Dupoy⁽¹¹⁾ con las siguientes modificaciones: se sustituyó el reactivo guayacol por el pirogalol, se incorporó el reactivo salicilato como inhibidor de la enzima mieloperoxidasa sérica, se trabajó con un volumen final de ensayo de 500 µL y se utilizó suero sanguíneo en lugar del lácteo.

Procedimiento: se solicitó el consentimiento informado a los sujetos para participar en el estudio. Una vez obtenido el consentimiento informado, se procedió a la obtención de la muestra.

Obtención de la muestra

El suero sanguíneo se coleccionó en frascos viales de un mililitro, que de inmediato se estacionaron en hielo. Se tomaron muestras entre las 8:00 a.m. y las 10:00 a.m. Antes de recolectar el suero, se le orientó a los seleccionados que se abstuvieran de comer y beber durante 12 h. Las muestras de sangre se homogeneizaron y clarificaron mediante centrifugación a $3\ 000 \times g$ durante 10 min a $4\ ^\circ\text{C}$. Las muestras de suero se conservaron a $-30\ ^\circ\text{C}$ hasta su utilización.

En una cubeta de cuarzo de se agregaron 200 μL de una solución de salicilato diluido en tampón fosfato (Na_2HPO_4) 0,79 M con pH 6.8; 100 μL de peróxido de hidrógeno de una solución de 45 μL de peróxido de hidrógeno al 30 % en 10 mL de agua destilada; 100 μL de pirogalol disuelto en agua destilada 0.04 M y se agregaron 100 μL de suero sanguíneo. De inmediato la mezcla se colocó en un espectrofotómetro *Rayleigh UV 16-01* y se realizó una cinética enzimática, las muestras se leyeron a los 20, 40, 60, y 80 min a una longitud de onda de 420 nm. La actividad enzimática se midió en unidades por mililitros (U/mL).

Se trabajó con la variable diagnóstico histológico, operacionalizada como resultado de la CAAF y codificada en positivo o negativo. Se empleó además la variable actividad sérica de la enzima lactoperoxidasa operacionalizada como actividad enzimática normal (si se encuentra entre 0,007 y 0,009 U/mL) o aumentada (superior a 0,009 U/mL).

Los datos fueron obtenidos a partir de fuentes primarias, mediante observación científica, auxiliándose de un espectrofotómetro *Rayleigh UV 16-01*. Los hallazgos fueron vertidos y codificados en una base de datos en Excel para su posterior análisis en el procesador SPSS 21.

Se empleó la estadística descriptiva en la determinación de frecuencias absolutas, porcentajes medidas de tendencia central y de dispersión. La estadística inferencial incluyó pruebas *t de Student* para identificar diferencias significativas entre grupos. La prueba Chi-cuadrado se aplicó para determinar la existencia de asociación entre

variables y el coeficiente de contingencia para evaluar la magnitud de la asociación. Los resultados se resumieron en tablas.

En el desarrollo de esta investigación se mantuvo como premisa, respetar los principios bioéticos y normativas de la Declaración de *Helsinki*⁽¹⁴⁾ que van implícitos en los estudios de este tipo y los resultados de la misma fueron utilizados solamente con fines investigativos. Los investigadores velaron por la calidad de los resultados mediante el cumplimiento de los procedimientos normalizados para cada una de las determinaciones.

Resultados

El carcinoma ductal infiltrante constituyó el tipo de cáncer de mama con mayor presentación 32 casos, lo que representa el 94,1 % de todas las muestras positivas. Otros subtipos de cáncer se identificaron con baja frecuencia en la investigación mediante la CAAF (Tabla 1).

Tabla1- Subtipos de carcinoma mamario diagnosticados mediante la CAAF

Tipo de cáncer	FA	%
Carcinoma ductal infiltrante	32	94,1
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	1	2,9
Carcinoma lobulillar infiltrante	0	0
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	0	0
Otros tipos de cáncer	1	2,9
Total	34	100

Fuente secundaria: historia clínica de pacientes diagnosticados.

La media de la actividad enzimática en las muestras de sujetos controles fue de 0,008 U/mL, mientras que en el grupo de enfermos fue superior (0,34 U/mL). Se encontraron diferencias muy significativas entre grupos, $p=0,000$ (Tabla 2).

Tabla 2- Actividad enzimática media según resultado de la CAAF

Resultado de la CAAF	N	Media	Desviación típ.	Intervalo de confianza al 95 %	Sig.(bilateral) Varianza iguales y diferentes
Negativo	85	0,0082442	0,00524802	0,007-0,009	0,000
Positivo	34	0,0349079	0,02564337	0,025-0,043	0,000

Del total de 85 muestras procedentes de sujetos controles, 56 muestras presentaron actividad enzimática normal y 29 mostraron un aumento de la actividad. Mientras que, de un total de 34 muestras positivas, en 32 se encontró aumentada la actividad de la lactoperoxidasa sérica. La prueba exacta de Fisher mostró una significación de 0,000 (Tabla 3).

Tabla 3- Asociación entre el resultado de la CAAF y la actividad enzimática lactoperoxidasa sérica.

Resultado de CAAF	Actividad enzimática			Prueba chi-cuadrado Sig. Exacta de Fisher (bilateral)	Sig. Exacta de Fisher Coeficiente de contingencia
	Normal	Aumentada	Tota		
Negativo	56	29	85	0,000	0,000
Positivo	2	32	34		
Total	58	61	119		

Discusión

El carcinoma ductal infiltrante (CDI) se presentó con mayor frecuencia en la presente investigación. Estos hallazgos están en concordancia con los reportes de Barrios

Almaguer DG.⁽¹⁵⁾ Además, se encuentra en coherencia con los datos obtenidos por Santos TB dos *et al.*,⁽¹⁶⁾ en una experiencia realizada en Rio de Janeiro Brasil 2020 donde reportan más del 90 % de los casos con diagnóstico histológico de (CDI).

Sin embargo, los hallazgos no guardan relación con el informe proporcionado por Aguiar Malta RA,⁽¹⁷⁾ pues el investigador encuentra una frecuencia de casos idénticos, 24 para los carcinomas ductal *in situ* e infiltrante. La controversia entre las observaciones puede ser producto del estadio en que son diagnosticados los pacientes, pues un carcinoma puede comenzar como *in situ* y con el transcurso del tiempo atravesar la membrana basal para convertirse en infiltrante.⁽¹⁸⁾

Por otro lado, se evidencia una fuerte asociación $p=0,00$ entre el diagnóstico de carcinoma mamario y la actividad aumentada de la enzima lactoperoxidasa. Este fenómeno puede ser explicado porque la enzima LP es producida por las células epiteliales que recubren los acinos mamaros y son estas células las que se transforman en cancerígenas tras sucesivas mutaciones que afectan a los oncogenes y genes supresores de tumores.⁽⁴⁾

Las evidencias apuntan a que la elevación de los biomarcadores séricos es más marcada en pacientes con carcinomas avanzados, tumores de gran tamaño y procesos metastásicos, que en pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad. Lo anterior indica una asociación entre la carga tumoral y los biomarcadores.⁽⁹⁾ Una característica común de estos procesos patológicos detectados en estadios avanzados es la ruptura de la membrana basal y la infiltración hacia tejidos circundantes.⁽¹⁹⁾

Las células cancerosas de la mama tienen la capacidad de infiltrar la membrana basal y el tejido conjuntivo intersticial lo cual garantiza verter su contenido que incluye enzimas, en la microcirculación sanguínea y de esta manera ciertos marcadores

pueden ser detectados en suero.⁽²⁰⁾ En la presente investigación, el mayor porcentaje de casos corresponde al carcinoma ductal infiltrante situación que por lo anterior planteado contribuye a la detección de la LP sérica.

Desde el punto de vista estadístico se encontraron diferencias significativas $p=0,00$ entre el grupo control y el grupo de estudio a favor de mayor actividad enzimática en este último, lo que constituye un indicador fuerte de la asociación entre el CM y la actividad de la LP sérica. Además, se puede asegurar que no solo la asociación entre variables es alta sino también la magnitud con la que se encuentran relacionadas.

La explicación a las diferencias encontradas entre ambos grupos de muestras a consideración de los investigadores, se debe a la integridad de la membrana basal y tejido conjuntivo intersticial en el grupo control, lo que determina que el contenido de los acinos mamarios que incluye LP, sea secretada hacia los conductos de los acinos mamarios, y en consecuencia los niveles séricos de la enzima sean inferiores. En contraste, en el grupo de muestras positivas, el mayor número correspondió a CDI, cuya principal característica es la destrucción de la membrana basal e intersticio lo que incrementa la probabilidad de presencia de LP en suero sanguíneo.⁽²⁰⁾

Si bien, los resultados no se pudieron contrastar con otros autores, esa situación no se considera una limitación, pues el presente estudio es pionero en este contexto, lo cual representa un punto de partida para futuras investigaciones. A consideración de los autores la importancia del estudio, radica en la posibilidad de emplear la enzima LP sérica como biomarcador diagnóstico del CM, cuya detección y seguimiento oportuno resulta crucial en el pronóstico favorable del paciente.

Conclusiones

Hubo asociación entre el diagnóstico carcinoma mamario y niveles aumentados de la enzima lactoperoxidasa sérica, lo cual justifica el empleo de esta enzima como un posible biomarcador sérico de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Gallego-Ramírez OM, Armijos-Guevara JS, Cuesta-Sarmiento JV, Castilla Romero RJ. Prevalencia y Factores de Riesgo en Pacientes con Cáncer de Mama. Dominio de las Ciencias [Internet]. 2022 [citado 30 Ago 2022]; 8(1). Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/2739/html>
2. Bernal Garnés N, Pérez-Milá Montalbán R, Giménez De Haro IB, Azuara JA. Carcinoma lobulillar infiltrante: el gran temido. *Seram* [Internet]. 2021 [citado 30 Ago 2022]; 1(1). Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/4255>
3. Jahon J. Incidencia y Prevalencia del Carcinoma Ductal In Situ en Venezuela. *Rev Venez Oncol* [Internet]. 2022 [citado 30 Ago 2022]; 34(Suppl 1): S2-S5. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Humberto-Lopez-Fernandez/publication/358228988_CONSENSO_CARCINOMA_DUCTAL_IN_SITU_2021/links/61f6ec9c4393577abefec9db/CONSENSO-CARCINOMA-DUCTAL-IN-SITU-2021.pdf
4. Palmero Picazo J, Lassard Rosenthal J, Juárez Aguilar LA, Medina Núñez CA. Cáncer de mama: una visión general. *Acta méd* [Internet]. 2021 Jul-Sep [citado 30 Ago 2022]; 19(3). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000300354

5. Brito Vázquez M, Vázquez Rodríguez MA, Ramos Lage M. Clínica, imagenología e histología del cáncer mamario diagnosticado por biopsia tru-cut ecodirigida. Sancti Spíritus. 2018-2020 [Internet]. 2021 [citado 30 Ago 2022]. Disponible en:
<https://oncocienfuegos2021.sld.cu/index.php/oncocfg/conferencias/paper/view/File/187/70>
6. Rivera Ledesma E, Fornaris Hernández A, Mariño Membribes ER, Díaz KA, Ledesma Santiago RM, Abreu Carter IC. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. Rev habanera cienc méd [Internet]. 2019 Mar-Abr [citado 30 Ago 2022]; 18(2). Disponible en: .
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000200308
7. Del Sol Orue MR. Consulta regional en Camagüey de diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama [Internet]. Camagüey: Agencia Cubana de Noticias; 2020 [citado 30 Ago 2022]. Disponible en: <http://www.acn.cu/salud/71529-consulta-regional-en-camagueey-de-diagnostico-y-tratamiento-de-cancer-de-mama>
8. Vargas S, Vera M. Diagnóstico y caracterización de cáncer mamario en seres humanos: Una revisión. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2021 [citado 30 Ago 2022]; 40(4): 436-444. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/journal/559/55971452018/html/>
9. Bonilla-Sepúlveda ÓA. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática. Ginecol obstet Méx [Internet]. 2020 Dic [citado 30 Ago 2022]; 88(12). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412020001200006&script=sci_arttext
10. Acosta Camacho O, Fernández Vaca J, Goris Acosta L, Goris Acosta LI. BRCAR: herramienta de soporte en la evaluación del riesgo para cáncer de mama.

- Rev cuba inform méd [Internet]. 2021 Ene-Jun [citado 30 Ago 2022]; 13(1).
Disponibile en: <http://revinformatica.sld.cu/index.php/rcim/article/view/385/456>
11. Cristales George SE. Recopilación de métodos de análisis oficiales y no oficiales mas empleados para determinar fosfatasa alcalina y lactoperoxidasa en leche y quesos [tesis]. San Salvador: Universidad de El Salvador; 2009 [citado 30 Ago 2022]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/2578/1/16101146.pdf>
12. Magacz M, Kędziora K, Sapa J, Krzysciak W. The Significance of Lactoperoxidase System in Oral Health: Application and Efficacy in Oral Hygiene Products. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Mar [citado 30 Ago 2022]; 20(6): 1443. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472183/>
13. Hernandez Muñoz G, Barros AC, Del Castillo R. Ganglio centinela en mastología. [Internet]. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2007 [citado 30 Ago 2022]. 342 p. Disponible en: https://books.google.com.sv/books?id=bvUvypg3UJ0C&pg=PR3&hl=es&source=gbv_selected_pages&cad=2#v=onepage&q&f=false
14. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Vol. 24. No. 2. 2008. [Internet]. 2008 [citado 23 Ago 2021];24(2). Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/5964/9753>
15. Barrios Almaguer DG. Prevalencia y características clínicas del cáncer de mama en pacientes menores de 40 años [tesis]. Nuevo Leon: Universidad Autónoma de Nuevo León; 2021 [citado 30 Ago 2022]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/20689/1/Tesis%20Dra.%20Debahni.pdf>
16. Dos Santos TB, da Mota Borges AK, Ferreira JD, Cardoso Meira K, de Souza MC, mendonca Guimaraes R, et al. Prevalência e fatores associados ao diagnóstico de câncer de mama em estágio avançado. Ciência saúde coletiva

[Internet]. 2022 Feb [citado 30 Ago 2022]; 27(2). Disponible en:

<https://www.scielo.br/j/csc/a/gzCw47Cn678y6NmN6CZ9ZYH/>

17. Aguiar Malta RA. Correlación ecográfica e histopatológica de lesiones mamarias BI-RADS 4 y 5 en el diagnóstico de carcinoma ductal in situ [tesis].

Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2021 [citado 30 Ago 2022]. Disponible en:

<http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/62032/1/CD-031-AGUIAR%20%20MALTA%20RICARDO%20ARTURO.pdf>

18. Martínez Santa M. Un enfoque de biología de sistemas para integrar la investigación sobre los mecanismos moleculares, celulares y tisulares del daño del ADN para mejorar la predicción del riesgo de cáncer [tesis master]. Valencia:

Universitat Politecnica de Valencia; 2020 [citado 30 Ago 2022]. Disponible en:

<https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/159411/Mart%c3%adnez%20-%20Un%20enfoque%20de%20biolog%c3%ada%20de%20sistemas%20para%20integrar%20la%20investigaci%c3%b3n%20sobre%20los%20mecanismos....pdf?sequence=1&isAllowed=y>

19. Eiro N, Cid S, Fraile M, Vizoso FJ. Importancia de la investigación sobre el estroma tumoral en el cáncer de mama. Revista de Senología y Patología

Mamaria [Internet]. 2019 Ene-Mar [citado 30 Ago 2022]; 32(1): 17-25. Disponible

en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0214158219300015>

20. Echegaray MS, Orozco JI, González-Cortez B, Gago FE. Análisis comparativo del Carcinoma Lobulillar Invasor versus Carcinoma Ductal Invasor: ¿entidades clínica o biológicamente diferentes?. Revista Argentina Mastología [Internet].

2020 [citado 30 Ago 2022]; 39(142). Disponible en:

https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2020_v39_n142/06.pdf

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Gerardo Brunet Bernal

Curación de datos: José Luis Cadenas Freixas, Zaily Fuentes Díaz

Análisis formal: Gerardo Brunet Bernal, Amílcar Arenal Cruz, Zaily Fuentes Díaz

Investigación: Gerardo Brunet Bernal, Amílcar Arenal Cruz, Zaily Fuentes Díaz,
José Luis Cadenas Freixas

Metodología: Gerardo Brunet Bernal, Amílcar Arenal Cruz, Zaily Fuentes Díaz, José
Luis Cadenas Freixas

Validación: Gerardo Brunet Bernal, Amílcar Arenal Cruz

Visualización: Zaily Fuentes Díaz, José Luis Cadenas Freixas

Redacción del borrador original: Gerardo Brunet Bernal, Amílcar Arenal Cruz, Zaily
Fuentes Díaz

Redacción, revisión y edición: Gerardo Brunet Bernal, José Luis Cadenas Freixas