

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 de Noviembre" ISSSTE.

RECEPTORES HORMONALES Y CANCER DE MAMA.

TESIS DE POSTGRADO.
(REVISION BIBLIOGRAFICA)
PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE:
ONCOLOGIA MÉDICA

PRESENTA:

DR. LIBERIO SANTANA CRUZ

ASESORA:

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS.

MÉXICO D. F. A MARZO 19 DE 2013



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS.

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

ASESORA DE TESIS.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ONCOLOGIA MÉDICA.

DR. LIBERIO SANTANA CRUZ.

MEDICO RESIDENTE DE 3ER. GRADO. ONCOLOGIA MEDICA.

TESISTA.

INDICE.

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCION.....	5
3. RECEPTORES DE ESTROGENOS.....	7
4. RECEPTORES DE PROGESTERONA.....	9
5. TERAPIA HORMONAL.....	11
6. PANORAMA EPIDEMIOLOGICO EN MEXICO.....	14
7. CONCLUSIONES.....	15
8. BIBLIOGRAFIA	16

RECEPTORES HORMONALES Y CANCER DE MAMA.

RESUMEN.

El cáncer de mama constituye un problema de salud mundial, es la principal causa de cáncer en las mujeres, ha sido motivo de gran investigación que ha desencadenado grandes avances en el entendimiento y comprensión de la fisiopatología, la cual se ha traducido en la selección de tratamientos que ofrezcan los mejores resultados clínicos con la mejor calidad de vida.

El estudio y bloqueo de los receptores hormonales constituye un ejemplo en el avance del conocimiento de esta enfermedad, sin embargo aún estamos lejos de comprender de manera completa el funcionamiento de dichos receptores, ya que a pesar de contar con nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad, la resistencia adquirida o de novo siguen siendo problemas comunes en una proporción importante de pacientes.

Esta revisión tiene como finalidad, analizar los últimos conocimientos reportados en la literatura mundial, con respecto a los receptores hormonales y su implicación clínica.

RECEPTORES HORMONALES Y CANCER DE MAMA.

INTRODUCCION.

A nivel mundial el cáncer de mama constituye el principal cáncer en la mujeres, en el 2008, se estimó que 1.38 millones de mujeres se diagnosticarían con cáncer de mama y que 548 000 morirían por esta causa. ¹ Recientes estadísticas en Estados Unidos sugieren una supervivencia del 98% a los 5 años para mujeres que son diagnosticadas con enfermedad localizada, 84% con enfermedad loco-regional y solo 23% para aquellas con enfermedad metastasica.²

El escenario en nuestro país no es diferente, ya que el cáncer de mama se ha convertido en los últimos años en un problema de salud pública.^{3,4} A partir de 2006, la mortalidad por dicha causa supera a la del cáncer cervicouterino, como principal causa de muerte por tumores malignos; asimismo, se ha colocado como la segunda causa de muerte en mujeres de 30 a 54 años de edad, sólo detrás de la diabetes mellitus.^{3,5,6}

La relación entre el cáncer de mama y la influencia hormonal data de 1896, cuando Sir George Beatson, de Escocia, describió en la revista Lancet la disminución del tamaño del carcinoma de la glándula mamaria después de realizar oforectomía bilateral en 2 de 6 pacientes tratadas con dicho procedimiento quirurgico.⁷ Esta respuesta del 30-35% en pacientes no seleccionadas, fueron obtenidos en los estudios reportados posteriormente, hasta que la importancia en la selección de

los pacientes de acuerdo a sus status en el receptor de estrógeno se tornó evidente. En 1947, Bittner demostró el papel de las hormonas (estrógenos) en la etiología del cáncer de mama en ratones experimentales.⁸ En 1982, Henderson y colaboradores describieron la asociación de algunas enfermedades malignas con hormonas, como: mama, próstata, endometrio, ovario y tiroides, entre otras.⁹

La agresividad del cáncer de mama está influenciada por diferentes factores entre ellos las hormonas, por lo tanto su comportamiento biológico depende en gran medida de la acción de las hormonas ováricas, estrógenos y progestágenos. Los estrógenos son responsables de la elongación y ramificación de los ductos mamarios y la progesterona del desarrollo y diferenciación de los lobulillos. Ambas hormonas actúan en los tejidos blancos a través de receptores específicos y se sabe que en el cáncer de mama su expresión se encuentra alterada.¹⁰

El estrógeno se une al receptor y este complejo activa a una secuencia específica en la región reguladora de genes que responden a estrógenos, conocida como elementos de respuesta a estrógenos, estos genes a su vez regulan el crecimiento y diferenciación celular. Esta reacción es única y puede ser tan irreversible que conduzca a una aberrante expresión del gen.¹¹ La actividad estrógenica es, como ya se ha indicado, fundamental en el desarrollo de las neoplasias. Su actividad precisa de un receptor específico, iniciando así una cascada de señales que conducirán, por un lado a la actividad directa de la transcripción genética y por otro iniciará la vía intracelular, usada por los factores de crecimiento epidérmico.¹²

RECEPTORES DE ESTROGENOS.

Existen 2 formas diferentes de receptores de estrógenos (RE), codificados por diferentes genes, el RE α que tiene un papel crucial en la iniciación y progresión de cáncer de mama y el RE β cuya función se encuentra aún en debate,¹³ sin embargo recientes estudios han demostrado que tiene función antagónica con respecto a RE α , alterando la capacidad del estrógeno de estimular la proliferación celular. Interesantemente, los niveles disminuidos del RE β , están asociados a la resistencia al tratamiento con tamoxifen.¹⁴

El RE tiene una función de proteína nuclear al igual que de factor de transcripción activada por hormona, regula la expresión de diferentes genes que promueven la proliferación y supervivencia celular del cáncer de mama. La unión del ligando al RE induce un cambio conformación que provoca una dimerización del receptor y una translocación en el núcleo. Este cambio facilita la unión a coreguladores y moduladores de la actividad transcripcional del RE en elementos específicos de DNA (elementos de respuesta estrogénica, EREs) localizados en las regiones promotoras de los genes diana. Los tipos de proteínas coreguladoras son reclutadas de acuerdo a su especificidad al ligando, pueden tener actividad transcripcional estimuladora o represiva (Fig. 1).¹⁵ Esta vía genómica nuclear clásica es la vía más característica de señalización del RE. Los estrógenos también modulan la expresión génica por un segundo mecanismo, donde los RE no se unen directamente al DNA, sino que interactúan con genes promotores, ejemplos de estos factores de transcripción son: la proteína activadora 1 (AP-1), proteína específica 1 (SP-1) y el factor nuclear – κ B. Estas vías de señalización de los RE son conocidos como vía genómica nuclear no clásica.¹⁶

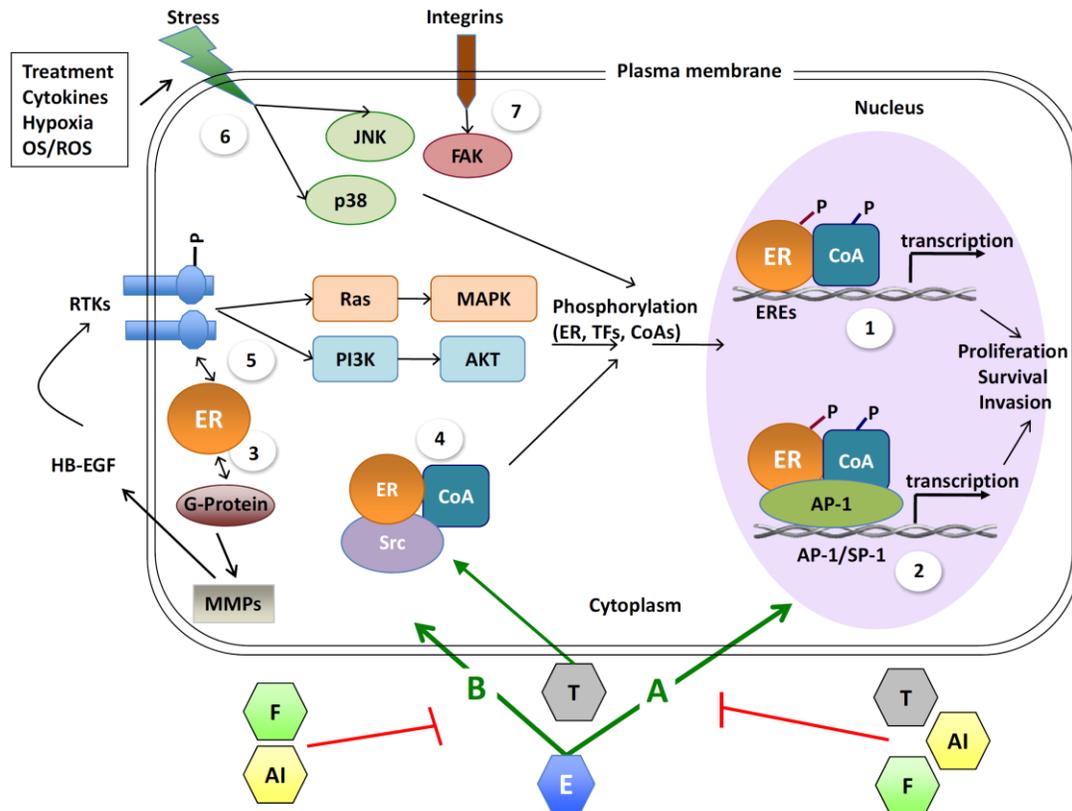


Fig. 1. **A.** Vía de señalización genómica nuclear. **B.** Vía de señalización no nuclear, no genómica. Adaptado de M. Giuliano et al. / The Breast 20 (2011) S42–S49

Además de la vía comentada anteriormente, existen otras vías denominadas, vía no nuclear no genómica,¹⁷ esta actividad es mediada ya sea por el RE o por una variante translacional localizada cerca de la membrana plasmática.¹⁸ Primero en respuesta a la unión con el estrógeno, el RE puede directamente o indirectamente, vía la activación de la proteína G, interactuar con diferentes receptores de factores de crecimiento con actividad de tirocina-cinasa tales como HER-2, el receptor del factor de crecimiento epidérmico y el receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina además de los intermediarios en las señales de transducción.^{19, 20} Estas interacciones activan receptores con actividad tirocina-cinasa y cinasas “rio abajo” como MAPK y AKT. Segundo,

el RE puede también desencadenar una cascada de señales que involucra c-Src y otros coactivadores. Tercero, el stress induce señales de integrinas y de cinasas que también tienen influencia en la señalización de los RE mediante la fosforilación del RE y sus coreguladores.²¹⁻²² Todas las vías no son mutuamente excluyentes, ellos interactúan con cada otro en una o varias vías cruzadas bidireccionales, que representan uno de los más importantes mecanismos de resistencia endocrina.

RECEPTORES DE PROGESTERONA.

El receptor de progesterona está expresado en dos isoformas PR-A y PR-B. Ambas tienen uniones de ligando y dominios de unión de DNA similares, difieren únicamente en el dominio amino terminal.²³ En las líneas celulares de cáncer mamario el PR-B tiene mayor actividad transcripcional activadora que PR-A.²⁴ También el efecto proliferativo de la progesterona en células tumorales mamaria está mediada principalmente por PR-B.²⁵

El mecanismo por el cual la progesterona constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama es desconocido, sin embargo, la exposición del epitelio mamario humano a los esteroide sexuales ováricos durante los años reproductivos se han establecido como un factor de riesgo para el cáncer mamario,²⁶ basados en modelos animales, se han originado diferentes teorías; se ha propuesto por ejemplo, que tienen un papel en la activación y proliferación de las células madre del tejido mamario. Con el tiempo las células madre mediante la estimulación de la progesterona acumulan mutaciones suficientes para adquirir las propiedades de células iniciadoras de tumor.²⁷ Alternativamente la progesterona en el subtipo luminal ER+/PR+/CK5⁻ de

tumores de mama xerográfico, incrementa una rara subpoblación ER-/PR-/CK5+ con propiedades de células madre basal like.²⁸ Interesantemente esta subpoblación de células en el cáncer de mama de subtipo luminal ha mostrado ser quimio y hormono resistente in vitro y en pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante sugiriendo un novel blanco terapéutico y mecanismo de resistencia.²⁹

En modelos animales la desregulación en la vía de señalización de RANKL-RANK (Fig. 2) están implicadas en el desarrollo de cáncer de mama sin embargo son necesarios estudios experimentales adicionales para determinar si esta vía de señalización u otros factores paracrinicos son los mediadores de progesterona en el epitelio mamario humano.³⁰

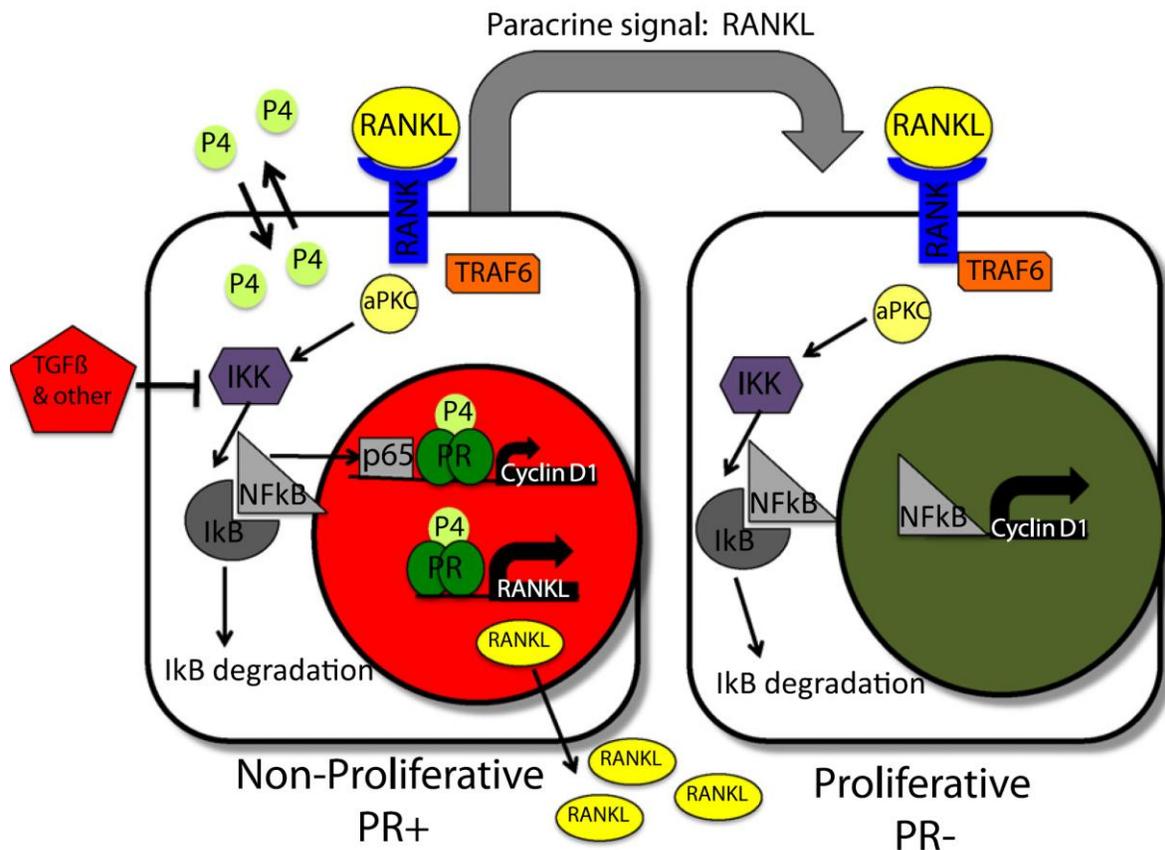


Fig. 2. Modelo de regulación de la progesterone en la proliferación celular en el epitelio mamario mediado por la vía paracrina RANK-RANKL. Adaptado de Obr AE. Mol Cell Endocrinol. 2012 Jun 24;357(1-2):4-17.

TERAPIA ENDOCRINA EN EL CANCER DE MAMA.

TERAPIA HORMONAL.

En 1966, Huggins recibió el premio Nobel por su trabajo en el reemplazo de la función endocrina con cortisol, lo que dio las bases para el uso de adrenalectomía como una terapia ablativa.³¹ La hipofisectomía fue desarrollada por Luft quien observó que pacientes con enfermedad indolente y que respondieron a un tratamiento endocrino previo tenían mejores resultados posteriores a una hipofisectomía.³²

Debido a la alta morbilidad, los tratamientos ablativos fueron reservados para pacientes que experimentaron recaída posterior a una supresión ovárica. El uso de la hormona masculina, testosterona fue introducida para tratar el cáncer de mama avanzado en 1930-40's, seguida posteriormente por el dietilelbestrol, una terapia estrógenica de altas dosis no esteroidea sintética, convirtiéndose en el tratamiento de elección.^{33,34} Aunque el uso de quimioterapia para tratar el cáncer de mama avanzado inició en los 60's,³⁵ las mujeres con cáncer de mama temprano tenían opciones de tratamiento limitadas, el concepto de terapia adyuvante aún no existía. La ooforectomía, la quimioterapia y la ablación hormonal fueron frecuentemente utilizadas como métodos de supresión tumoral.^{36,37}

La introducción y evolución subsecuente de varios agentes endocrinos a partir de los 70's ha transformado el tratamiento de mujeres con cáncer de mama, resultando en un pronóstico más favorable con mejoría en la calidad de vida (Fig. 3).

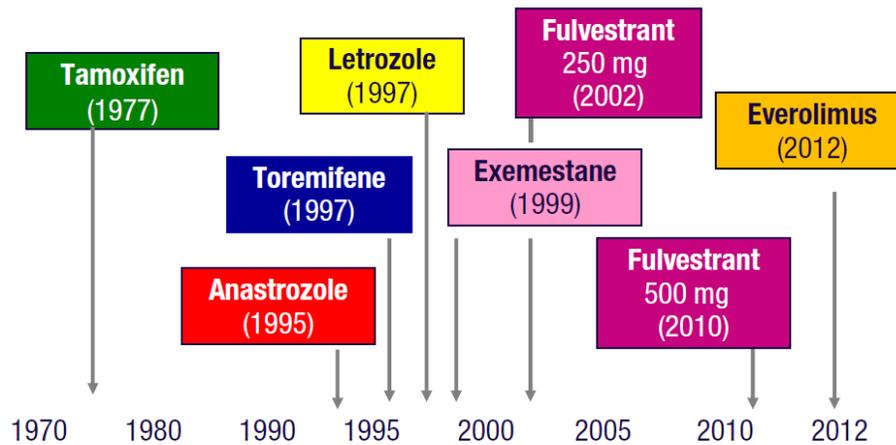


Fig. 3 Desarrollo de la terapia hormonal en cáncer de mama. Adaptado de Rowan T. Chlebowski, *Clinical Breast Cancer*, in press. 2012

Existen tres clases de agentes utilizados para tratar a las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos: los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (tamoxifen); inhibidores de la síntesis de estrógenos (inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol y exemestano) y los que disminuyen los receptores selectivos de estrógenos (fulvestrant). El tamoxifeno ha representado por más de 3 décadas el tratamiento más exitoso disponible para tratar el cáncer de mama con RE positivos.³⁸

En las pacientes con cancer de mama y receptores hormonales positivos (estrógeno, progesterona o ambos), la hormonoterapia adyuvante constituye el tratamiento más importante. En el

metaanálisis del EBCTCG demuestra que, después de 5 años de tamoxifeno, la reducción del riesgo de recurrencia es de 0.53 en los primeros 5 años y de 0.68 en los 5 años siguientes. Sin embargo la reducción del riesgo de los años 10-14 es de sólo 0.97, indicando que no existen beneficios o pérdidas adicionales después de los 10 primeros años. La reducción del riesgo es sustancial incluso en los casos con expresión marginal de RE y es independiente de la expresión de RP, edad, involucración ganglionar y del uso de QT. Esos beneficios probablemente están subestimados considerándose que, en cerca del 20% de las pacientes incluidas en los estudios, el status de los RH era desconocido. La mortalidad por cáncer de mama es reducida en aproximadamente un tercio en los primeros 15 años después del diagnóstico (HR de 0.71 en los primeros 5 años, 0.66 en los 5 años siguientes y 0.68 de los años 10-14) ³⁹

En las pacientes con enfermedad metastásica, sin embargo el 50%, no responderán a una primera línea de tratamiento a base de tamoxifen (resistencia de novo), por otro lado un porcentaje significativo de pacientes respondedoras al tratamiento de primera línea, eventualmente presentaran recaída a pesar de la respuesta inicial (resistencia secundaria) ⁴⁰

Los inhibidores de aromatasa que impiden el crecimiento tumoral por inhibición de la síntesis del ligando de estrógeno, estos medicamentos han demostrado en algunos estudios ser superiores a tamoxifen tanto en el terreno adyuvante como en el metastásico. ^{41, 42} Sin embargo en las pacientes con enfermedad metastasica el porcentaje de respuesta es ligeramente superior al de tamoxifen y la resistencia de novo y secundaria al tamoxifen también ocurren. ⁴³

PANORAMA EN MEXICO.

Existen por lo menos dos estudios retrospectivos que analizan la prevalencia de los receptores hormonales en pacientes con cáncer de mama en México, uno de ellos realizado en Centro Estatal de Oncología de Sinaloa, encontró una prevalencia de 67.04 % con receptores hormonales positivo en 238 pacientes analizadas ⁴⁴ y el otro estudio realizado en un hospital privado de la Cd. de México, encontró una prevalencia de 68.9% de 1027 pacientes analizadas. Ambos resultados se encuentran similares a lo reportado por la literatura internacional. ⁴⁵

CONCLUSION.

A pesar de los grandes avances en el estudio de la estructura molecular de los receptores hormonales en el cáncer de mama, aun nos encontramos lejos de reconocer los complejos mecanismos de resistencia a la hormonoterapia, es indudable que a pesar de esto, el beneficio clínico obtenido marca uno de los hitos más importantes en la historia del tratamiento de cáncer de mama. Los avances parecieran verse lentos pero constituyen un ejemplo palpable de la medicina del futuro, la medicina personalizada.

BIBLIOGRAFIA.

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893–917.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
3. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Rep Health Matt* 2008;16(32):113-123.
4. Anderson BO, Yip CH, Ramsey SD, et al. Breast cancer in limited resource countries: health care systems and public policy. *Breast J* 2006;12(Suppl 1):S54-S69.
5. Secretaría de Salud. Defunciones: 1979-2007. Sistema Nacional de Información en Salud. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud. México, D.F. [Consultado en octubre 30, 2008]. Disponible en: <<http://sinais.salud.gob.mx/basesdedatos/index.html>>.
6. Lozano R, Gómez-Dantes H, Arreola-Ornelas H, Méndez O, Knaul FM. El cáncer de mama en México: cifras para la toma de decisiones. Observatorio de la Salud. Documento de trabajo. México, DF: Competitividad y Salud-Fundación Mexicana para la Salud, 2008.
7. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:105–7.
8. Bittner J. The cause and control of mammary cancer in mice. *Harvey Lect* 1947;42:221-246.
9. Henderson BE, Ross PK, Bernstein L. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982;42:3232-39.
10. Mark Clemons Paul Goss. Estrogen and The Risk Of breast Cancer .*the N Engl Med*. 2001; 344:276-285.
11. R.A Hawkins. How Best to Express Oestrogen Receptor Activity. *Eur J. Cancer* 2000; 36: 21-23.

12. Vergote, P. Neven P. Van dam. The Oestrogen Receptor and Its Selective Modulators in Gynecological and Breast Cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36:1-9.
13. Osborne CK, Schiff R, Fuqua SA, Shou J. Estrogen receptor: current understanding of its activation and modulation. *Clin Cancer Res* 2001;7(12 Suppl):4338s-4342s; discussion 4411s-4412s.
14. Hopp TA, Weiss HL, Parra IS, Cui Y, Osborne CK, Fuqua SA. Low levels of estrogen receptor beta protein predict resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(22):7490-9.
15. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999;20(3):321-44.
16. Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiau AK, Uht RM, et al. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;74(5):311-7.
17. Nemere I, Pietras RJ, Blackmore PF. Membrane receptors for steroid hormones: signal transduction and physiological significance. *J Cell Biochem* 2003;88(3):438-45.
18. Shi L, Dong B, Li Z, Lu Y, Ouyang T, Li J, et al. Expression of ER-alpha36, a novel variant of estrogen receptor alpha, and resistance to tamoxifen treatment in breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(21):3423-9.
19. Chung YL, Sheu ML, Yang SC, Lin CH, Yen SH. Resistance to tamoxifen-induced apoptosis is associated with direct interaction between Her2/neu and cell membrane estrogen receptor in breast cancer. *Int J Cancer* 2002;97(3):306-12.
20. Kahlert S, Nuedling S, van Eickels M, Vetter H, Meyer R, Grohe C. Estrogen receptor alpha rapidly activates the IGF-1 receptor pathway. *J Biol Chem* 2000;275(24):18447-18453.
21. Lee H, Bai W. Regulation of estrogen receptor nuclear export by ligand-induced and p38-mediated receptor phosphorylation. *Mol Cell Biol* 2002;22(16):5835-45.

22. Pontiggia O, Rodriguez V, Fabris V, Raffo D, Bumashny V, Fiszman G, et al. Establishment of an in vitro estrogen-dependent mouse mammary tumor model: a new tool to understand estrogen responsiveness and development of tamoxifen resistance in the context of stromal-epithelial interactions. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):247–55.
23. Aupperlee, M.D., Haslam, S.Z. Differential hormonal regulation and function of progesterone receptor isoforms in normal adult mouse mammary gland. *Endocrinology* 2007. 148, 2290–2300.
24. Graham, J.D., Yager, M.L., Hill, H.D., Byth, K., O’Neill, G.M., Clarke, C.L., Altered progesterone receptor isoform expression remodels progesterin responsiveness of breast cancer cells. *Mol. Endocrinol* 2005. 19, 2713–2735.
25. Boonyaratanakornkit, V., McGowan, E., Sherman, L., Mancini, M.A., Cheskis, B.J., Edwards, D.P., 2007. The role of extranuclear signaling actions of progesterone receptor in mediating progesterone regulation of gene expression and the cell cycle. *Mol. Endocrinol.* 21, 359–375.
26. Hankinson, S.E., Colditz, G.A., Willett, W.C. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004. 6, 213–218.
27. Asselin-Labat, M.L., Vaillant, F., Sheridan, J.M., Pal, B., Wu, D., Simpson, E.R., Yasuda, H., Smyth, G.K., Martin, T.J., Lindeman, G.J., Visvader, J.E. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature* 2010. 465, 798–802.
28. Horwitz, K.B., Dye, W.W., Harrell, J.C., Kabos, P., Sartorius, C.A. Rare steroid receptor-negative basal-like tumorigenic cells in luminal subtype human breast cancer xenografts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008. 105, 5774–5779.
29. Kabos, P., Haughian, J.M., Wang, X., Dye, W.W., Finlayson, C., Elias, A., Horwitz, K.B., Sartorius, C.A. Cytokeratin 5 positive cells represent a steroid receptor negative and therapy resistant subpopulation in luminal breast cancers. *Breast Cancer Res* 2011. *Treat.* 128, 45–55.

30. Lydon, J.P., Edwards, D.P. Finally! A model for progesterone receptor action in normal human breast. *Endocrinology* 2009.150, 2988–2990.
31. Huggins C, Berganstal DM. Inhibition of human mammary and prostatic cancers by adrenalectomy. *Cancer Res* 1952;12:134–41.
32. Olivecrona H, Luft R. Experiences with hypophysectomy in cancer of the breast. *Ann R Coll Surg Eng* 1957;20:267–79.
33. Adair FE, Herrmann JB. The use of testosterone propionate in the treatment of advanced carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1946;123:1023–35.
34. Rae IP. Stilboestrol in late malignant disease of the breast. *Glasgow Med J* 1948;29:248–54.
35. Greenspan EM, Fieber M, Lesnick G, Edelman S. Response of advanced breast cancer to the combination of the anti-metabolite methotrexate and the alkylating agent thiotepa. *J Mt Sinai Hosp* 1963;30:246–67.
36. Carter AC, Sedransk N, Kelley RM, et al. Diethylstilbestrol: recommended dosages for different categories of breast cancer patients. Report of the Cooperative Breast Cancer Group. *JAMA* 1977;237:2079–85.
37. Cline JW. Cancer studies. Cancer of the breast.. *Cal Med* 1963;99:393–402.
38. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339(22):1609–18.
39. Davies C et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.
40. Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(4):643–58.
41. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4): CD003370.

42. Sanchez-Munoz A, Ribelles N, Alba E. Optimal adjuvant hormonal therapy in postmenopausal women with hormone-receptor-positive early breast cancer: have we answered the question? *Clin Transl Oncol* 2009;12(9):614–20.
43. Brodie AH, Sabnis GJ. Adaptive changes result in activation of alternate signaling pathways and acquisition of resistance to aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4208–13.
44. Muñoz Duran Luciano, Álvarez Mondaca J, Espino Villalobos J, Murillo Llanes Joel, Alejo Armenta Luis Nabor. Receptores de estrógeno, progesterona y Her 2/Neu, en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Centro Estatal de Oncología de Sinaloa. *Arch Salud Sin* 2008; 2(4) : 126-131.
45. Crabtree R Brenda Eloísa, Neme Y Yvette, Rivera R Samuel, Olivares B Guillermo. Receptores hormonales, HER-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama. *Gamo* 2005; 4(2) : 29-33