



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIDADES MEDICAS**

**“Factores Clínicos y Patológicos Predictores de Resistencia Endocrina en
Cáncer de Mama y su Implicación en el Pronóstico”**

**TESIS PRESENTADA POR:
Dr. Alberto Monroy Chargoy**

**PARA OPTAR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
Oncología Médica**

**ASESORES:
Dra. Paula Anel Cabrera Galeana.
Dr. Diddier Prada Ortega**

Numero de registro de protocolo: Rev/0040/20.

Ciudad de México Octubre 2020



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.



INDICE:

RESUMEN.	PAG 3-4
1.MARCO TEORICO.	PAG 5-8
2.DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.	PAG 8-9
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	PAG 9
2.2 HIPOTESIS.	PAG 9
3. OBJETIVO	PAG 10
4. MATERIAL Y METODOS.	PAG 10-11
4.1 PACIENTES.	
4.2 RECOLECCIÓN DE DATOS	
5. ANALISIS ESTADISTICO.	PAG 12
6. RESULTADOS	PAG 12-19
7. DISCUSIÓN	PAG 19-22
8. CONCLUSIÓN	PAG 22
9. REFERENCIAS.	PAG 23-26

RESUMEN

Antecedentes: La terapia endocrina es una de las formas más efectivas de terapia dirigida para el cáncer de mama (CaMa) hormono-sensible. Sin embargo, hasta un 40% estos pacientes desarrollarán resistencia endocrina (RE), la cual está fuertemente vinculada con la mortalidad en el largo plazo. Se desconoce la frecuencia de la resistencia endocrina en las mujeres mexicanas, así como los factores asociados a esta afección. Este estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia de la RE en pacientes con cáncer de mama atendidos en el INCan, determinar los factores clínicos y patológicos asociados con la RE y el impacto de esta RE en la supervivencia.

Métodos: Realizamos una evaluación de una cohorte de pacientes con cáncer de mama atendidas en el INCan, de enero del 2012 a diciembre del 2014 con tumores positivos para receptores de estrógenos (ER+) y progesterona (PR+) y seguidas durante 6-8 años. La RE se definió a partir de los criterios del ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2). Los datos del seguimiento (recurrencia y mortalidad) se obtuvieron hasta mayo del 2020. Exploramos el efecto de diversas variables clínicas, incluyendo la edad, el índice de masa corporal (IMC), las comorbilidades, el grado histológico, el tipo histológico, el porcentaje de Ki67, el estadio clínico (EC), el fenotipo por inmunohistoquímica, el estado menopáusico y la intensidad de los receptores de estrógenos y progesterona, sobre la RE. Para la determinación de asociación, utilizamos análisis de sensibilidad y regresiones logísticas ajustadas por múltiples variables. Para los análisis de supervivencia, usamos curvas de Kaplan-Meier, así como regresiones de Cox ajustadas por múltiples variables. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron como estadísticamente significativos. Los análisis se llevaron a cabo utilizando el software R (R Project for Statistical Computing).

Resultados: Se incluyeron a 200 pacientes que cumplieron con los criterios clínicos de cáncer de mama con receptores hormonales positivos. La RE estuvo presente



en el 32.5% de los pacientes estudiados. Encontramos que el estadio clínico fue más avanzado en el grupo con RE (EC IIIC 7.7% y IV 40.0% en RE vs 1.5% y 5.2% respectivamente en el grupo sin RE, $p < 0.001$). Las diferencias entre los grupos fueron impulsadas por el tamaño del tumor (media de diámetro: 7.15 cm en RE [Desviación estándar, DE, 3.4 cm] vs. 5.71 cm [DE 2.68] en no RE; $p = 0.004$) y el estado de los ganglios (N3 20% en RE vs 2.2% en no RE; $p < 0.001$), más no por el estado de metástasis. Corroboramos este hallazgo en un análisis multivariado, ajustado por edad, edad de menarca, Ki67, fenotipo (Luminal A vs B), índice de masa corporal, estado menopáusico, subtipo y grado histológico. El estadio clínico estuvo fuertemente asociado y de manera significativa con la RE (Tasa de Riesgo [RR] 4.39, intervalo de Confianza del 95% [IC 95%] 1.50 - 11.43; $p = 0.004$). También encontramos que la RE estuvo fuertemente asociada con la mortalidad durante el seguimiento (Hazard Ratio [HR] 23.7, IC 95% 5.20 - 108.42, $p < 0.001$), en modelos ajustados por múltiples variables incluso por el estadio clínico. Al evaluar el subgrupo con enfermedad localmente avanzada, además de corroborar el hallazgo del estadio clínico, encontramos que la presencia de respuesta patológica completa fue un factor protector para RE (RR 0.15, IC 95% 0.03 - 0.75, $p = 0.02$). No encontramos un efecto de la intensidad de los receptores sobre la presencia de RE.

Conclusiones: A nuestro conocimiento, este es el primer estudio en mujeres mexicanas con cáncer de mama, que evalúa a profundidad las variables clínicas en la resistencia endocrina. Nuestros hallazgos no apoyan a la edad, el estado menopáusico, el porcentaje de Ki67, el grado histológico, el fenotipo, el IMC como predictores de RE, en cambio enfatizan la importancia de la etapa clínica (tamaño tumoral y estado ganglionar) en el momento del diagnóstico, como predictores claves de RE en CaMa hormono-sensible. Nuestros resultados también apuntan a la RE en su definición operativa como un factor clave de mortalidad en CaMa durante el seguimiento.



1. MARCO TEÓRICO:

Cada año se diagnostican más de 250,000 mujeres con cáncer de mama en los Estados Unidos, hasta el 80% de ellas tienen receptores hormonales positivos⁽¹⁾. Desde el año 2006 en México, el cáncer de mama ha sido la principal causa de muerte por cáncer en mujeres ⁽²⁾ y de acuerdo con el Globocan 2018, también es la neoplasia en mujeres de mayor incidencia (26%)⁽³⁾. Un estudio retrospectivo realizado en el INCan de 2007 a 2013, encontró que de 4300 pacientes analizadas con cáncer de mama, el 60.7% de ellas tenían tumores con receptores hormonales positivos.⁽⁴⁾

A pesar de que la mortalidad por cáncer de mama se ha reducido moderadamente con los tratamientos actuales, se esperan anualmente más de 450,000 muertes en todo el mundo. Una de las situaciones que explican este escenario es la carencia de una imagen completa de la heterogeneidad biológica de los cánceres de mama⁽⁵⁾. En el Proyecto del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA), más de 500 cánceres de mama fueron analizados, se identificaron los niveles de ADN, ARN y proteínas, para identificar cuántos tipos moleculares de cáncer de mama se podían encontrar. Los resultados de la agrupación consensuada mostraron la presencia de 4 entidades principales: Luminal A, Luminal B, HER2 enriquecido y Basal-like, todos con diferentes incidencias y pronósticos^(5,6). Los subtipos luminales tienen expresión de receptores hormonales, y si bien la caracterización de la expresión génica ha permitido crear herramientas para identificar el pronóstico y la sensibilidad a tratamientos, es importante comentar que el acceso a esta tecnología es limitada en la mayor parte del país ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

En la práctica clínica diaria se utilizan definiciones subrogadas de los subtipos moleculares para seleccionar a los pacientes y así determinar su mejor estrategia terapéutica ⁽⁵⁾. Estos llamados fenotipos se determinan a través del análisis por inmunohistoquímica de la expresión del receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), estado de sobreexpresión del HER2 y del porcentaje de Ki67;



con estos parametros clasificamos a los pacientes con tumores tipo Luminal A y tipo Luminal B quienes son candidatos a terapia endocrina ⁽⁸⁾.

Jensen descubrió por primera vez el receptor de estrógeno (ER) en 1958 y los estudios posteriores demostraron que el estrógeno (E2) está implicado en la patogénesis del cáncer de mama ⁽¹⁾. La actividad de los estrógenos se regula a través de sus dos receptores: ER α (ER α) y β (ER β). ER α fue clonado en 1985 por el grupo de Pierre Chambon y ER β fue clonado en 1996 por el grupo de Jan Ake Gustafsson⁽⁸⁾. El ER α , se encuentra expresado con mayor proporción en el cáncer de mama y se considera un blanco para el tratamiento con terapia hormonal ⁽⁹⁾.

La terapia endocrina es la piedra angular en el tratamiento de los fenotipos luminales, particularmente en el escenario adyuvante donde uno de los estudios mas importantes como el EBCTCG, documenta que la terapia adyuvante con tamoxifeno a 5 años reduce el riesgo de recurrencia y el riesgo de muerte por cáncer de mama en 40 y 20 % respectivamente⁽⁹⁾. Con respecto a la terapia adyuvante con inhibidores de aromatasa, reducen las tasas de mortalidad por cáncer de mama a 10 años un 2.1% en comparación con 5 años de tamoxifeno ⁽¹¹⁾. Giuliano en 2019 analizo 140 estudios que investigaban la eficacia de la quimioterapia con o sin terapias dirigidas y de las terapias hormonales con o sin terapias dirigidas como tratamientos de primera o segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y presencia de receptores hormonales positivos/HER2 negativo, este autor encontró que la terapia hormonal fue superior a la quimioterapia en términos de la supervivencia libre de progresión ⁽¹²⁾.

En resumen, al menos seis modalidades terapéuticas distintas dictan la terapia endocrina actual, tanto en el escenario adyuvante como metastásico, a saber, los moduladores selectivos de ER (SERM), los reguladores descendentes selectivos de ER (SERD), los inhibidores de aromatasa (AI), los inhibidores de mTORC1 en combinación con inhibidores de aromatasa, los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/CDK6) en combinación con IA y finalmente los inhibidores CDK4/CDK6 en combinación con SERD ⁽¹⁰⁾.

A pesar de la eficacia terapéutica de estos fármacos, múltiples estudios han publicado que entre el 40 y 50% de los pacientes recurrirán durante el tratamiento adyuvante y que la mayoría de los pacientes en el contexto metastásico tendrá una progresión de la enfermedad en los primeros 2 años del inicio de la terapia endocrina⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾. A este fenómeno clínico se le ha llamado resistencia endocrina.

La génesis de la resistencia endocrina (RE) es multifactorial ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾. Intervienen factores del huésped, factores del microambiente tumoral y factores relacionados con las células tumorales ⁽¹⁵⁾. Estudios genómicos de pacientes con cáncer de mama metastásico, han identificado varias vías moleculares implicadas en la RE como: mutaciones en ESR1, amplificación de HER2, amplificación de FGR1, mutación de FOXA1, alteraciones en el microambiente y alteraciones epigenéticas⁽¹⁾. Sin embargo, la RE esta impulsada no solo por vías de señalización oncogénicas alternativas, sino también por mecanismos mediados por la arquitectura genómica de las células del tumor ⁽¹³⁾. Al menos se han identificado cuatro grupos separados de células: 1) células tumorales que poseen mutaciones ER α , 2) células que albergan mutaciones dentro de la vía RAS/RAF/MEK/MAPK, 3) células con mutaciones en una variedad de factores transcripcionales y 4) células con mecanismos desconocidos ⁽⁹⁾.

Razavi en 2018, caracterizó las mutaciones asociadas a RE en pacientes con cáncer de mama y encontró 4 categorías, dependiendo de las aberraciones genómicas presentes en la lesión refractaria ⁽¹³⁾: La vía MAPK: 13% (EGFR-1,7%, Erbb2-5,8%, Erbb3-0,7%, RAS-1%, NF1- 2.9%, RA- 0.6%, MEK-0.3%) ESR1: 18%, MYC/TF: 9%, Desconocido: 60%. Estas alteraciones pueden existir en los tumores de cáncer de mama previo al tratamiento, o bien adquirirse bajo la presión selectiva de la terapia endocrina ⁽⁹⁾⁽¹³⁾, situación que dificulta la posibilidad de encontrar factores predictivos de resistencia endocrina.

La definición clínica operativa de resistencia endocrina fue descrita por primera vez en 2014; los parámetros fueron asignados mediante un consenso de expertos, con el objetivo de homogeneizar los criterios de inclusión para los estudios clínicos internacionales, sin embargo, no fue generada con base a datos derivados de la biología de la enfermedad ⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾: 1) Resistencia Endocrina Primaria: Presencia de

recurrencia durante los dos primeros años de la terapia endocrina adyuvante ó progresión de la enfermedad en los primeros 6 meses de la primera línea de manejo con terapia endócrina en el contexto metastásico ⁽¹⁶⁾. 2) Resistencia Endocrina Secundaria: Presencia de recurrencia después de los dos primeros años de la terapia endocrina adyuvante, en el contexto metastásico se define como progresión de la enfermedad después de 6 meses del inicio de la primera línea de tratamiento endocrino ⁽¹⁶⁾.

Aunque nuestro país se encuentra catalogado por el Banco Mundial como un país emergente de ingresos medianos-altos, en la mayor parte de México, se tiene un acceso muy limitado a los estudios de inmunohistoquímica y firmas genómicas tanto para detectar de manera adecuada el fenotipo como la presencia de resistencia endocrina en las pacientes con cáncer de mama ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

Recientemente se ha observado un desarrollo clínico exitoso de nuevos agentes endocrinos sin embargo, no tenemos clara la secuencia óptima de tratamiento y el momento exacto para hablar de resistencia endocrina en la práctica clínica diaria ⁽²⁰⁾. Por lo que, se necesitan con urgencia marcadores biológicos predictivos para una "navegación" precisa de los pacientes, a través de las diferentes opciones de tratamiento ⁽¹⁴⁾. Lamentablemente en nuestro medio, el acceso a pruebas genómicas y mutaciones ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ continuará por un tiempo siendo restringido, por lo que contar con variables clínicas y patológicas que pudieran ser predictivas de resistencia endocrina, serían de mucha utilidad en la práctica clínica.

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.

Existen series de pacientes con cáncer de mama en donde se reporta la presencia de resistencia endocrina hasta en un 40-50% de los casos, algunos estudios evalúan de manera molecular las vías del desarrollo de esta resistencia ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, los factores clínico-patológicos que puedan relacionarse con la definición operativa de resistencia endocrina utilizada en el desarrollo de los estudios clínicos internacionales y referida en la mayoría de los consensos o guías de tratamiento no han sido caracterizados.



Desde el origen de la definición se mencionó el carácter “continuum” de la resistencia endocrina y la utilidad de esta definición operativa en los estudios clínicos así como los retos de aplicarse en la práctica clínica, no obstante, que tan sólo el 67% de los expertos votó a favor de estos criterios, se han convertido en un referente para la toma de decisiones en la práctica diaria.

En países con ingresos bajos o moderados el acceso a biomarcadores o firmas genómicas es complejo por lo que intentar encontrar una asociación de la RE con variables clínicas y patológicas disponibles y sencillas podría ser una herramienta que nos pueda apoyar en la toma de decisiones terapéuticas de los pacientes con tumores luminales y con ello contribuir a evitar el subtratamiento o el sobretratamiento. ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

Se evaluarán pacientes con cáncer de mama y expresión de receptores hormonales positivos, reclutadas entre enero del 2012 a diciembre del 2014, se agruparan de acuerdo a los criterios de resistencia endocrina con base a la definición del ABC2 ⁽¹⁶⁾ para posteriormente analizar sus características clínico patológicas y determinar la asociación de estas variables con la presencia de resistencia endocrina de acuerdo a la definición del ABC2.

2.1 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las variables clínicas y patológicas que se asocian con la presencia de resistencia endocrina en pacientes mexicanas con cáncer de mama que tienen expresión de receptores hormonales y estado HER2 negativo?

2.2 Hipótesis

La edad, estado menopáusico, IMC, Ki67, fenotipo por inmunohistoquímica, tipo histológico, grado histológico y etapa clínica se asocian al desarrollo de resistencia endocrina en pacientes mexicanas con cáncer de mama que tienen expresión de receptores hormonales/HER2 negativo.



3. OBJETIVO.

Determinar cuáles son los factores clínico-patológicos que se relacionan con la presencia de resistencia endocrina en cáncer de mama, así como su frecuencia y su relación en la mortalidad de las pacientes que presentan la misma.

4. MÉTODOS.

4.1 Pacientes.

Evaluamos una cohorte de pacientes del INCan donde se reclutaron pacientes del Instituto Nacional de Cancerología, del periodo correspondiente de enero del 2012 a diciembre del 2014, que presentaron cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo por inmunohistoquímica. Este proyecto en particular fue aprobado por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología (Rev/0040/20).

4.2 Recolección de datos.

Se recolectaron datos demográficos de los pacientes, características del tumor, así como los desenlaces en términos de recurrencia, respuesta patológica y muerte. Se registraron las siguientes características clínico-patológicas: edad, edad de menarca, índice de masa corporal (IMC), tamaño tumoral, afección ganglionar, porcentaje de KI67, comorbilidades, (diabetes, hipertensión, sobrepeso y obesidad) tabaquismo, menopausia, grado histológico, tipo histológico, fenotipo por inmunohistoquímica, etapa clínica, nivel de expresión de ER/PR y respuesta patológica completa (RPC).

La positividad de la expresión de receptores hormonales y el estatus de HER2, se determinó de acuerdo con los criterios de las guías ASCO-CAP que definen como positivo una expresión superior 1% de receptor de estrógeno⁽²¹⁾ ⁽²²⁾. La etapa clínica se asignó de acuerdo a los criterios de la AJCC 7^a ⁽²³⁾. Se clasificó a los pacientes de acuerdo al fenotipo por inmunohistoquímica, el cual fue definido con base a los criterios de St. Gallen ⁽²⁴⁾. La RPC fue definida como ausencia de enfermedad en la mama y la axila (ypT ypN)⁽²⁵⁾. Las pacientes se clasificaron en 2 grupos: pacientes hormono-resistentes y pacientes hormono-sensibles. Los pacientes hormono-



resistentes tenían que cumplir los criterios clínicos de resistencia endocrina de acuerdo con ABC2. Para definir la resistencia endocrina utilizamos los criterios del ABC2 tanto de resistencia primaria como resistencia secundaria.

Las pacientes en el grupo de resistencia endocrina presentaron cualquiera de los siguientes eventos: recurrencia durante los primeros 5 años de iniciado el tratamiento hormonal adyuvante, y/o progresión de la enfermedad en la primera línea de tratamiento paliativo antes o después de 6 meses ⁽¹⁶⁾. La estrategia de vigilancia y valoración de respuesta fue llevada al cabo de acuerdo con las prácticas institucionales. El seguimiento de casos se llevó a cabo, recolectando datos de las variables clínicas en el expediente electrónico además de detectar la presencia de RE con base a los criterios ABC2 a través del tiempo de seguimiento.

La recurrencia se documentó en el momento en que se identificó enfermedad a distancia o loco-regional a través de un método de imagen ya sea tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones con un reporte radiológico en el expediente clínico. La progresión de la enfermedad fue definida mediante los criterios de RECIST ⁽²⁶⁾. La supervivencia global se definió como el período de tiempo entre el diagnóstico y el estado del paciente (vivo o muerto) en el último seguimiento que se realizó en mayo del 2020.



5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.



Se llevaron a cabo análisis descriptivos, evaluando las medidas de tendencia central y de variabilidad para cada una de las variables analizadas, en relación con la potencial con las variables y la presencia de resistencia endocrina. Se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para realizar la comparación de medianas en variables con dos categorías y la prueba de ANOVA de Kruskal-Wallis en variables con más de dos categorías. Para evaluar la relación entre la presencia de resistencia de endocrina y las variables continuas se utilizó la determinación del coeficiente de correlación de Cox. Posteriormente, se llevaron a cabo análisis multivariable mediante regresión logística (para variables dicotómicas), lineal (para variables continuas) y mixtos (para variables con mediciones seriadas) para determinar la asociación entre la exposición y la variable dependiente de interés. Se consideró como estadísticamente significativo aquellos valores de $p < 0.05$. Los análisis se realizaron mediante el software R /R Project for Statistical Computing.

6. RESULTADOS.

6.1 Población: Se evaluaron 200 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, 65 pacientes (32.5%) cumplieron criterios clínicos para resistencia endocrina y 135 pacientes (67.5%) fueron hormono sensibles. La media de seguimiento fue de 6.2 años. En relación con las características clínico-demográficas, el único factor demográfico diferente entre los dos grupos comparados fue la etapa clínica ($p < 0.001$). En la **Tabla 1** se muestran las características demográficas, clínicas e histopatológicas de las pacientes incluidas en ambos grupos.

Tabla 1. Características demográficas y clínico-patológicas de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología - México, reclutadas de enero de 2012 a diciembre de 2014 (N = 200).

Variable	Hormono-resistente (n=65)		Hormono-sensible (n=135)		Valor de p
	Media	DE	Media	DE	
Menarca, edad (años)	12.48	1.69	12.99	2.01	0.064
Tamaño tumoral (cm)	7.15	3.40	5.71	2.68	0.003
Ki67 (%)	31.17	23.85	29.59	21.98	0.653
Variable	N	%	N	%	
Edad < 40 años	8	12.3%	17	12.6%	1.000
Edad ≥ 40 años	57	87.7%	118	87.4%	
Índice de Masa Corporal					
< 25 kg/m ²	18	27.7%	36	26.7%	1.000
≥ 25 kg/m ²	47	72.3%	99	73.3%	
Comorbilidades					
Diabetes mellitus	8	12.3%	20	14.8%	0.794
Hipertensión	9	13.8%	26	19.3%	0.456
Tabaquismo (+)	15	23.1%	28	20.7%	0.847
Menopausia (+)*	31	47.7%	74	54.8%	0.427
Grado Histológico					
Bajo	10	15.4%	18	13.33%	0.925
Intermedio	27	41.5%	57	42.22%	
Alto	28	43.1%	60	44.44%	
Tipo Histológico					
Carcinoma ductal infiltrante	55	84.6%	122	90.4%	0.338
Otro	10	15.4%	13	9.6%	
Immunofenotipo					
Luminal A-like	20	30.8%	44	32.6%	0.479
Luminal B-like	45	69.2%	91	67.4%	
Etapas clínicas					
IA	0	0.0%	5	3.7%	< 0.001
IIA	1	1.5%	5	3.7%	
IIB	4	6.2%	25	18.5%	
IIIA	15	23.1%	58	43.0%	
IIIB	14	21.5%	33	24.4%	
IIIC	5	7.7%	2	1.5%	
IV	26	40.0%	7	5.2%	
Desenlaces					
Recurrencia	37	56.9%	5	3.7%	< 0.001
Muerte	20	30.8%	2	1.5%	< 0.001

DE: Desviación Estandar. *Estatus menopausico al diagnóstico (Premenopáusica vs Postmenopáusica). El tabaquismo fue definido como el reporte de la presencia de consumo de tabaco en algún momento de la vida. El grado histológico se determinó a partir de la escala de Scarr-Bloom Richardson.

Al analizar con detalle la etapa clínica, se identificaron como factores diferentes entre los grupos comparados, es decir entre el grupo de resistencia endocrina y el grupo denominando hormono-sensible; el tamaño tumoral y el estado ganglionar,

los cuales fueron determinantes de la diferencia y no la presencia de metastasis.
(Tabla 2).

Tabla 2. Etapa clínica en pacientes con cáncer de mama tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología – México, reclutadas de Enero del 2012 a Diciembre del 2014 (N = 200).

Variable	Hormono resistente (n=65)		Hormono sensible (n=135)		Valor de p
	N	%	N	%	
T					
1	1	1.5%	9	6.7%	0.004
2	9	13.8%	37	27.4%	
3	27	41.5%	57	42.2%	
4	28	43.1%	28	20.7%	
4d	0	0.0%	4	3.0%	
N					
0	5	7.7%	20	14.8%	<0.001
1	17	26.2%	55	40.7%	
2	30	46.2%	57	42.2%	
3	13	20.0%	3	2.2%	
M					
0	61	93.8%	131	97.0%	0.488
1	4	6.2%	4	3.0%	

Realizamos un análisis de sensibilidad, así como un análisis multivariado ajustado por edad, edad de menarca, Ki67, fenotipo luminal A vs B, índice de masa corporal, subtipo histológico, estado menopausico, en donde encontramos que la etapa clínica fue un factor independiente asociado con resistencia endocrina en esta población (Tasa de Riesgo [RR] 4.39, intervalo de confianza del 95% [IC95%] 1.50 - 11.42; $p < 0.004$) (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de sensibilidad para la asociación entre estadio clínico y resistencia endocrina en pacientes con cáncer de mama, atendidas en el Instituto Nacional del Cáncer - México, reclutadas de enero de 2012 a diciembre de 2014 (N = 200).

	No Ajustado		Ajustado por edad y edad de menarca		Ajustado por edad y edad de menarca y Ki 67		Ajustado por edad y edad de menarca y Ki 67, fenotipo (luminal A vs B), IMC, subtipo histológico (Ductal vs. No ductal), menopausia(premenopausia vs postmenopausia) y grado histológico.	
	RR	Valor de p	RR	Valor de p	RR	Valor de p	RR	Valor de p
	95% CI		95% CI		95% CI		95% CI	
Etapas clínicas ^a	4.20	0.004	4.14	0.006	4.11	0.006	4.39	0.004
	1.56- 11.30		1.53 - 11.25		1.52 - 11.28		1.50 - 11.43	
AIC	245.84		245.67		247.63		252.86	

IC95%: Intervalo de Confianza del 95%. IMC: Índice de masa corporal. SBR: Scarff-Bloom-Richardson. a. Incluido como variable categórica, Dicotomizada (I-II frente a III-IV). AIC: Criterio de información de Akaike.

6.2 Asociación con la mortalidad:

A los 75 meses de seguimiento el 29% de los pacientes sin resistencia endocrina (hormono-sensibles) estaban vivos y solo el 6% de los pacientes con resistencia endocrina continuaban vivos ($p = 0.0001$) (Fig. 1).

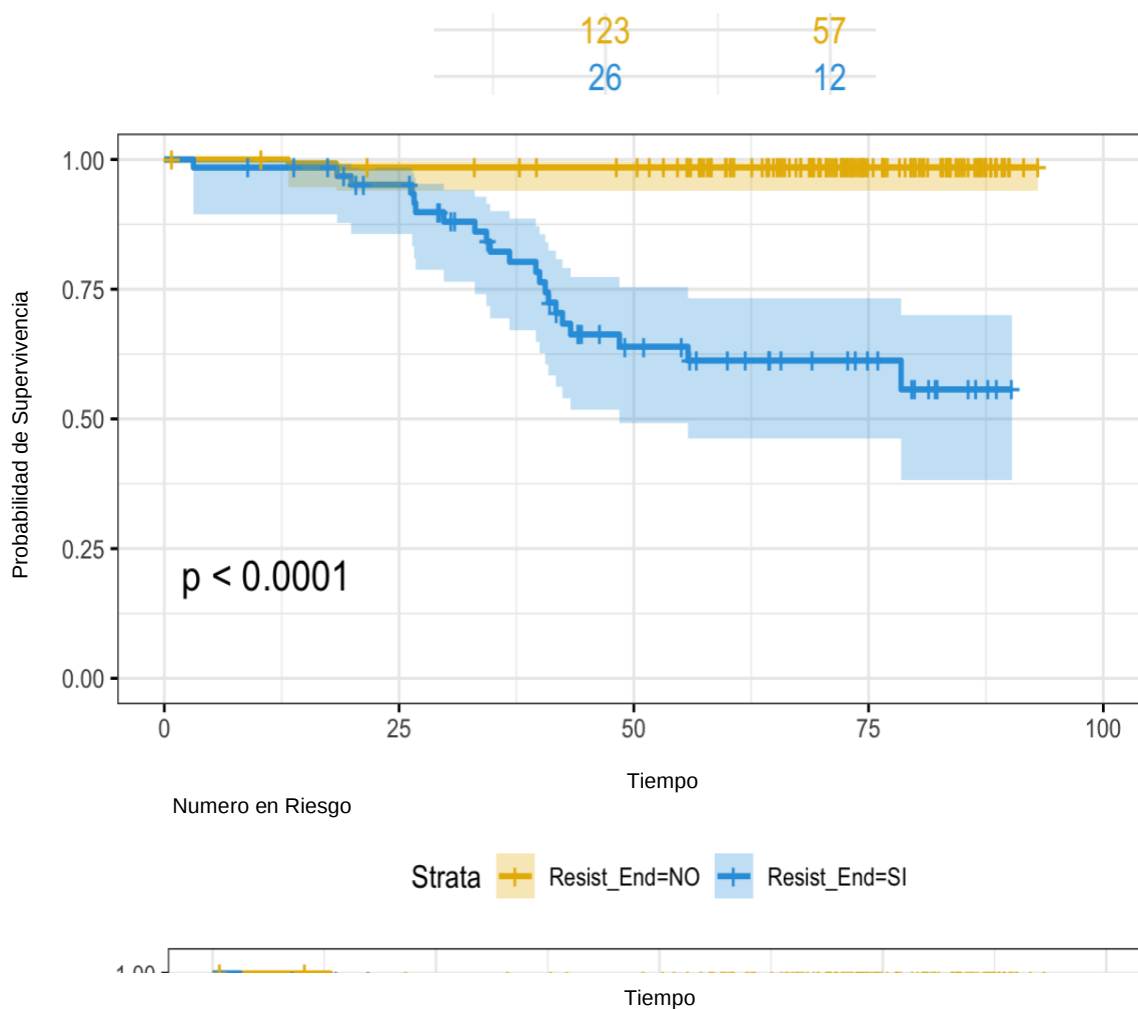


Fig 1. Curva de mortalidad de todos los pacientes reclutados con cáncer de mama atendidos en el INCan. Seguimiento hasta mayo de 2020. Resist_End: Resistencia endocrina.

Se realizó un análisis multivariado que incluyó el estadio clínico como covariable, donde la resistencia endocrina definida por los criterios de ABC2 se asoció claramente con aumento en la mortalidad en 23 veces más durante el seguimiento (HR 23,7; IC del 95%: 5,20-108,42, $p < 0,001$) (**Tabla 4**).

Tabla 4. Modelo de regresión de Cox ajustado multivariable para la asociación entre resistencia endocrina y mortalidad en mujeres con cáncer de mama, atendidas en el Instituto Nacional del Cáncer de la Ciudad de México, de enero de 2012 a diciembre de 2014 (N = 200).

	HR	95% CI	Valor de p
Resistencia endocrina	23.7	5.20, 108.42	< 0.001

95% CI: 95% Intervalo de confianza. HR: Hazard ratio. Modelo adjusted por edad, etapa clínica, e índice de masa corporal.

También se analizaron las diferencias en la mortalidad de acuerdo con la intensidad de los receptores de estrógenos y progesterona de ambos grupos (hormono-resistente vs hormono-sensible) sin encontrarse efectos en la mortalidad ($p=0.57$). (Fig. 2).

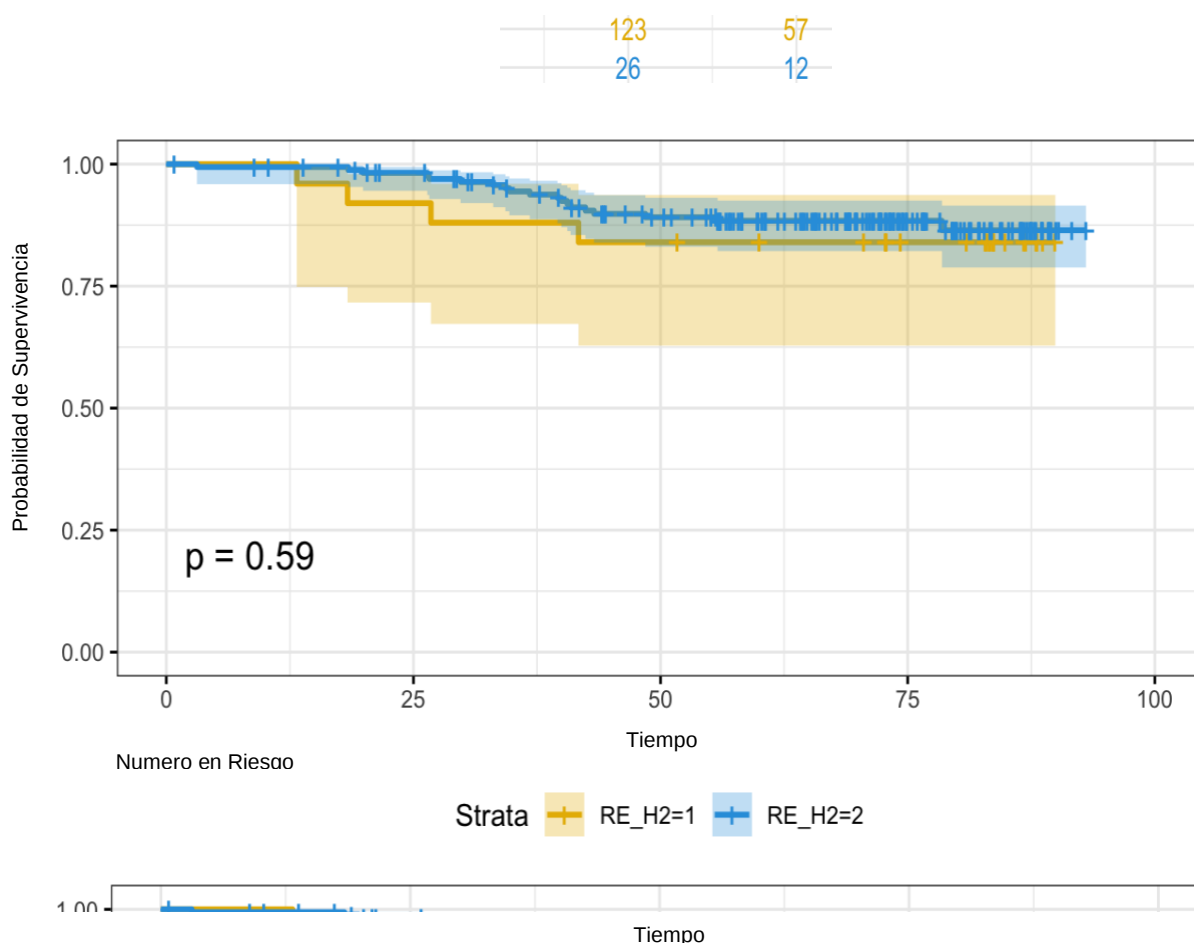


Fig 2. Curva de mortalidad en pacientes reclutados con cáncer de mama con relación a la intensidad de receptores hormonales atendidos en el INCan. Seguimiento hasta mayo de 2020. Resist_End: Resistencia endocrina.

6.3 Resistencia endocrina en enfermedad localmente avanzada

En el contexto de los pacientes con enfermedad localmente avanzada, el estadio clínico fue nuevamente el factor más importante (RR 2.74, IC95% 1.17, 6.42; $p = 0.021$). Sin embargo, encontramos que la presencia de respuesta patológica completa fue un factor protector (RR 0.15, IC95% 0.03, 0.75; $p = 0.020$) de RE (**Tabla5**). En este subgrupo de pacientes, la RE se mantuvo como factor independiente de riesgo para mortalidad (**Figura 3**).

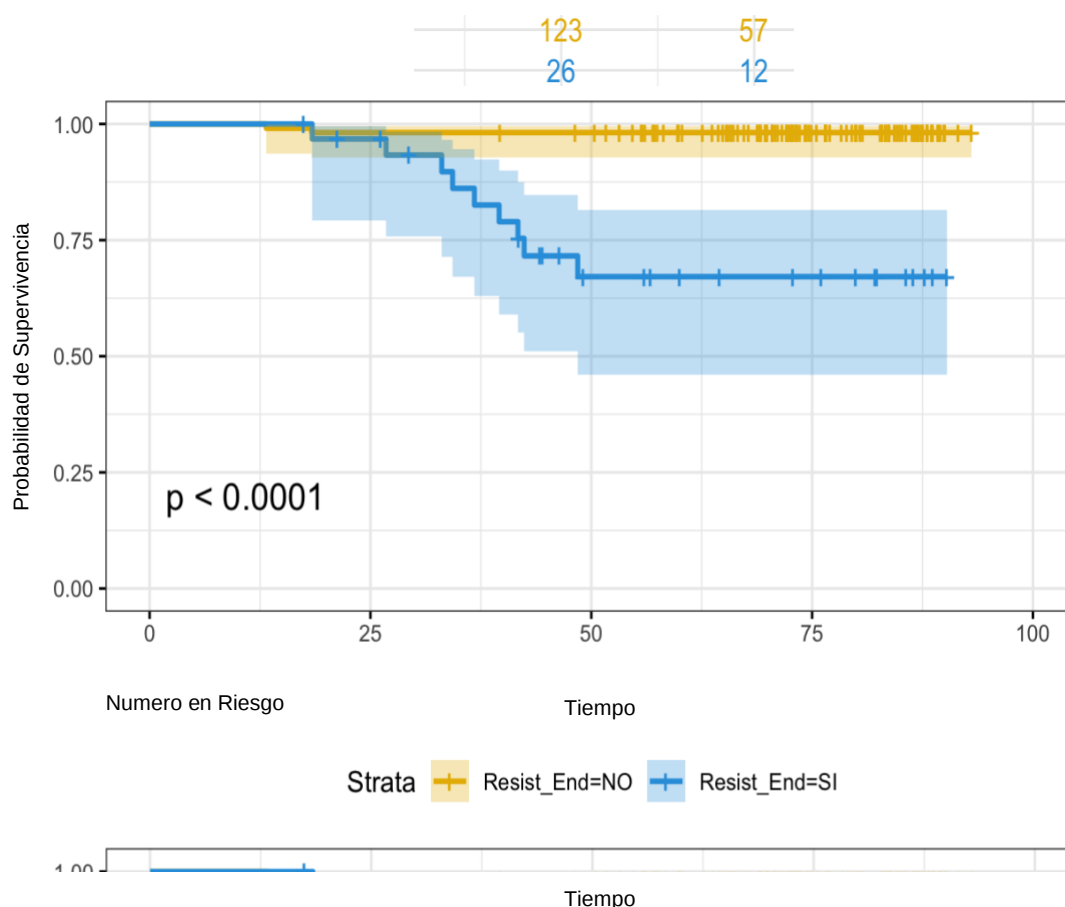


Fig 3. Curva de mortalidad en pacientes reclutados con cáncer de mama con enfermedad localmente avanzada atendidos en el INCan. Seguimiento hasta mayo de 2020. Resist_End: Resistencia endocrina

Tabla 5. Análisis de sensibilidad para el papel de la respuesta patológica completa en la asociación entre estadio clínico y resistencia endocrina en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, atendidas en el Instituto Nacional del Cáncer - México, de enero de 2012 a diciembre de 2014 (N = 200).

	RR 95% CI	Valor de p	RR 95% CI	Valor de p
Etapa Clínica ^a	2.74 1.17, 6.42	0.021	2.92 1.20, 7.11	0.018
Respuesta patológica completa			0.15 0.03, 0.75	0.020
AIC	158.79		153.26	

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%. Ajustado por edad, edad de menarca, Ki67, fenotipo (luminal A frente a B), IMC, subtipo histológico (ductal frente a no ductal) y grado histológico (bajo frente a intermedio + alto), Menopausia (premenopausia frente a postmenopausia), IMC: índice de masa corporal.

a. Dicotomizado (I-IIIB frente a IIIA-IV). AIC: Criterios de información de Akaike. RR. Tasa de riesgo.

7. DISCUSIÓN.

En este estudio encontramos una asociación de la etapa clínica como factor predictor de resistencia endocrina, definida por los criterios del ABC2 ⁽¹⁵⁾⁽²⁷⁾.

De forma muy interesante no identificamos una asociación entre la edad, el estado menopáusico, el índice de masa corporal, el subtipo histológico, el Ki67, el fenotipo (Luminal A vs Luminal B), con la presencia de resistencia endocrina. Adicionalmente observamos que la resistencia endocrina es un factor independiente de mortalidad.

Algunos autores han identificado que los cambios en el estado de la expresión de los receptores hormonales y la modificación del porcentaje de Ki67 posterior al tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama, ⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ pueden llegar a predecir tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con fenotipo luminal y por consiguiente tomar estos parámetros como indicadores de resistencia endocrina. Sin embargo, en nuestro país la posibilidad de reproducir estos resultados para la toma de decisiones en la práctica clínica

diaria es compleja, como consecuencia del enorme reto que representaría repetir nuevamente la inmunohistoquímica en la pieza quirúrgica.

La asociación de entre el índice de masa corporal y la resistencia endocrina permanece incierta ⁽²⁹⁾. En un análisis exploratorio del estudio ATAC y del estudio ABCSG-6, la presencia de obesidad se asoció con resistencia endocrina y con una ausencia de beneficio de la terapia extendida con anastrozol respectivamente ⁽³⁰⁾. Sin embargo, estudios recientes ⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾, no han logrado identificar al índice de masa corporal como un factor determinante en la eficacia de la terapia endocrina. En nuestra población estudiada la presencia de sobrepeso u obesidad no se relacionó con el desarrollo de resistencia endocrina.

Al igual que en reportes previos, nosotros no encontramos una asociación entre el fenotipo luminal-B-like y la resistencia endocrina ⁽³⁴⁾.

Nuestro estudio identificó el tamaño tumoral y el estado ganglionar como factores asociados a resistencia endocrina (RR 4.39 $p < 0.004$) y a mortalidad. Sestak et al., evaluaron el tamaño tumoral, estado ganglionar, grado histológico, el Ki67 y los valores del ER y PR como factores ligados a recurrencia en pacientes con cáncer de mama hormonossensibles, encontrando, en un análisis multivariado, que el estatus nodal y el tamaño tumoral fueron los únicos parámetros significativos para recurrencia a 5 y 10 años, con un HR = 21.72, $p < 0.001$, estos datos confirman nuestros resultados ⁽³⁵⁾. De igual manera en un análisis a 20 años del EBCTCG, se documentó que, los principales factores clínicos asociados con una recurrencia fueron el tamaño tumoral, el estatus nodal y el grado histológico ⁽³⁶⁾ como ya se mencionó y al igual que nuestros resultados, ninguna otra variable clínica o patológica se asoció con resistencia endocrina.

Cortazar y colaboradores realizaron un metaanálisis en donde se mostró que alcanzar una RPC después de la quimioterapia neoadyuvante se correlaciona con una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, estos hallazgos fueron

particularmente sólidos en el cáncer de mama triple negativo y el cáncer de mama HER2 positivo; sin embargo, en pacientes con receptores hormonales positivos, que alcanzaron respuesta patológica completa no se alcanzó significancia estadística (HR 0.65 IC95% 0.38-1.04) para obtener los beneficios mencionados, en nuestra cohorte, la presencia de RPC en pacientes con fenotipo luminal se identificó como un factor protector para el desarrollo de resistencia endocrina ⁽²⁵⁾⁽³⁷⁾ estos datos confirman el valor de la quimioterapia neoadyuvante en nuestra población mexicana.

En países desarrollados, existen múltiples intentos por identificar de manera temprana la resistencia endocrina, entre ellas se incluyen detección de mutaciones en el dominio de unión al ligando (LBD) del gen ESR1, en PI3K, PTEN entre otras ⁽³⁸⁾; sin embargo, independientemente de la falta de validación de las mismas, en nuestro país, la implementación de estas evaluaciones en la práctica clínica diaria resultaría muy compleja.

Nuestro estudio tiene como fortalezas, ser una cohorte de pacientes seguidas en el tiempo, y representar las características del cáncer de mama en México, situación no menor si consideramos que Dowsett et al., evaluó a las pacientes del estudio ATAC, y BIG 1-98 (con características diferentes a las nuestras) y demuestra aun en la época de la medicina de alta precisión, que el tamaño tumoral y el estado ganglionar fueron predictores de recurrencia y por lo tanto de resistencia endocrina, en pacientes con cáncer de mama hormono-sensibles ⁽³⁹⁾. Determinar las características de los pacientes que desarrollaran resistencia endocrina sigue siendo difícil en pacientes con recursos limitado, por lo que la toma de decisiones basada en características de fácil acceso podría ayudar a la evitar subtratamientos o sobretratamientos en la rutina clínica ⁽⁴⁰⁾.

Nuestro estudio presenta limitaciones, algunas de ellas son el número de pacientes incluidas en comparación con otros estudios en cáncer de mama. Sin embargo, el tamaño de muestra ha sido suficiente para soportar un análisis multivariado

ajustados por covariables clave, al tratarse de un estudio observacional, el tratamiento endocrino fue definido a juicio del médico tratante, pudiendo existir diferencias entre los mismos, lo que traduce una falta de estandarización de tratamientos. Sin embargo, la política institucional es el apego a las guías de práctica clínica recomendadas nacionales e internacionales, por lo que todas las opciones terapéuticas, fueron acordes a estas guías establecidas incluyendo el Consenso de Colima ⁽⁴¹⁾.

A pesar de una búsqueda exhaustiva de información, no encontramos estudios que evalúen de manera directa la resistencia endocrina definida por ABC2 como factor independiente de mortalidad. Si bien este concepto fue definido de forma arbitraria, los criterios utilizados en el ABC2 se utilizan en la consulta diaria y en varias guías de tratamiento ⁽⁴¹⁾. Los criterios para definir la RE se correlacionaron bien con la mortalidad a largo plazo, y valida los criterios utilizados por el ABC2 ⁽⁴²⁾.

8. CONCLUSIÓN.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en población latina, de mujeres mexicanas en particular, que sugiere que un estadio clínico avanzado en el momento del diagnóstico es un predictor clave de resistencia endocrina en pacientes con cáncer de mama y expresión de receptores hormonales/HER2 negativo.

Para un país de ingresos medianos y bajos, una manera sencilla y accesible de identificar esas poblaciones podría ayudar a los médicos a concertar sus esfuerzos en la población de mayor riesgo de recurrencia y así seleccionar pacientes candidatos a fármacos innovadores en el contexto de recursos limitados.

Nosotros identificamos que el tamaño tumoral en combinación con el estado ganglionar permanece como el factor predictivo de RE mas importante en pacientes bajo tratamiento endocrino, el resto de las variables clínicas y patológicas no mostro asociación. En el contexto de pacientes con enfermedad localmente avanzada, alcanzar respuesta patológica completa es un factor protector para el desarrollo de resistencia endocrina.

9. REFERENCIAS.

1. Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell*. 2020 Apr;37(4):496–513.
2. Soto-Perez-de-Celis E, Chavarri-Guerra Y. National and regional breast cancer incidence and mortality trends in Mexico 2001–2011: Analysis of a population-based database. *Cancer Epidemiology*. 2016 Apr;41:24–33.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Nov;68(6):394–424.
4. Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde MT, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *JGO*. 2017 Dec;3(6):757–64.
5. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 2015 Nov;24:S26–35.
6. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *JCO*. 2009 Mar 10;27(8):1160–7.
7. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct;490(7418):61–70.
8. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen Receptor Breast Cancer Phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Breast Cancer Res Treat*. 2002 Nov;76(1):27–36.
9. D'Souza A, Spicer D, Lu J. Overcoming endocrine resistance in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2018 Dec;11(1):80.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2011 Aug;378(9793):771–84.

11. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *The Lancet*. 2015 Oct;386(10001):1341–52.
12. Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2019 Oct;20(10):1360–9.
13. Razavi P, Chang MT, Xu G, Bandlamudi C, Ross DS, Vasan N, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell*. 2018 Sep;34(3):427–438.e6.
14. Tryfonidis K, Zardavas D, Katzenellenbogen BS, Piccart M. Endocrine treatment in breast cancer: Cure, resistance and beyond. *Cancer Treatment Reviews*. 2016 Nov;50:68–81.
15. Dawood S, Cristofanilli M. Endocrine resistance in breast cancer: what really matters? *Annals of Oncology*. 2007 Aug;18(8):1289–91.
16. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast*. 2014 Oct;23(5):489–502.
17. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017 Jan;28(1):16–33.
18. Martei YM, Pace LE, Brock JE, Shulman LN. Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2018 Mar;38(1):161–73.
19. Francies FZ, Hull R, Khanyile R, Dlamini Z. Breast cancer in low-middle income countries: abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. :24.
20. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 Jan 22;321(3):288.
21. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E, et al. Prognostic Value of a Combined Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Ki-67, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemical Score and Comparison With the Genomic Health Recurrence Score in Early Breast Cancer. *JCO*. 2011 Nov 10;29(32):4273–8.
22. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *JCO*. 2020 Apr 20;38(12):1346–66.

23. Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, et al. Breast. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2020 Aug 15]. p. 589–636. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-40618-3_48
24. Balic M, Thomssen C, Würtle R, Gnant M, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care*. 2019;14(2):103–10.
25. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jan;125(1):145–56.
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
27. Cabrera-Galeana P, Muñoz-Montaña W, Lara-Medina F, Alvarado-Miranda A, Pérez-Sánchez V, Villarreal-Garza C, et al. Ki67 Changes Identify Worse Outcomes in Residual Breast Cancer Tumors After Neoadjuvant Chemotherapy. *The Oncol*. 2018 Jun;23(6):670–8.
28. Ding Y, Ding K, Qian H, Yu X, Zou D, Yang H, et al. Impact on survival of estrogen receptor, progesterone receptor and Ki-67 expression discordance pre- and post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Coleman WB, editor. *PLoS ONE*. 2020 Apr 16;15(4):e0231895.
29. Bhardwaj P, Au CC, Benito-Martin A, Ladumor H, Oshchepkova S, Moges R, et al. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2019 May;189:161–70.
30. on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Gnant M, Pfeiler G, Stöger H, Mlineritsch B, Fitzal F, et al. The predictive impact of body mass index on the efficacy of extended adjuvant endocrine treatment with anastrozole in postmenopausal patients with breast cancer: an analysis of the randomised ABCSG-6a trial. *Br J Cancer*. 2013 Aug;109(3):589–96.
31. Sendur MAN, Aksoy S, Ozdemir NY, Zengin N, Sever AR, Altundag K. Effect of body mass index on the efficacy of adjuvant tamoxifen in premenopausal patients with hormone receptor- positive breast cancer. :8.
32. Martel S, Poletto E, Ferreira AR, Lambertini M, Sottotetti F, Bertolini I, et al. Impact of body mass index on the clinical outcomes of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *The Breast*. 2018 Feb;37:142–7.

33. Zekri J, Farag K, Allithy A. Obesity and outcome of post-menopausal women receiving adjuvant letrozole for breast cancer. *ecancer* [Internet]. 2018 Mar 26 [cited 2020 Aug 22];12. Available from: <https://www.ecancer.org/journal/12/full/821-obesity-and-outcome-of-post-menopausal-women-receiving-adjuvant-letrozole-for-breast-cancer.php>
34. Ades F, Zardavas D, Bozovic-Spasojevic I, Pugliano L, Fumagalli D, de Azambuja E, et al. Luminal B Breast Cancer: Molecular Characterization, Clinical Management, and Future Perspectives. *JCO*. 2014 Sep 1;32(25):2794–803.
35. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW, et al. Factors Predicting Late Recurrence for Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Oct 2;105(19):1504–11.
36. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836–46.
37. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet*. 2014 Jul;384(9938):164–72.
38. Franken A, Honisch E, Reinhardt F, Meier-Stiegen F, Yang L, Jaschinski S, et al. Detection of ESR1 Mutations in Single Circulating Tumor Cells on Estrogen Deprivation Therapy but Not in Primary Tumors from Metastatic Luminal Breast Cancer Patients. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2020 Jan;22(1):111–21.
39. Dowsett M, Sestak I, Regan MM, Dodson A, Viale G, Thürlimann B, et al. Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. *JCO*. 2018 Jul 1;36(19):1941–8.
40. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Annu Rev Med*. 2011 Feb 18;62(1):233–47.
41. Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle-Solís AA, Arce-Salinas C, Bargalló-Rocha E, Bautista Piña V, Cervantes-Sánchez G, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. *GAMO*. 2019 Sep 10;18(3):2600.
42. Augereau P, Patsouris A, Bourbouloux E, Gourmelon C, Abadie Lacourtoisie S, Berton Rigaud D, et al. Hormonoresistance in advanced breast cancer: a new revolution in endocrine therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2017 May;9(5):335–46.

