



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

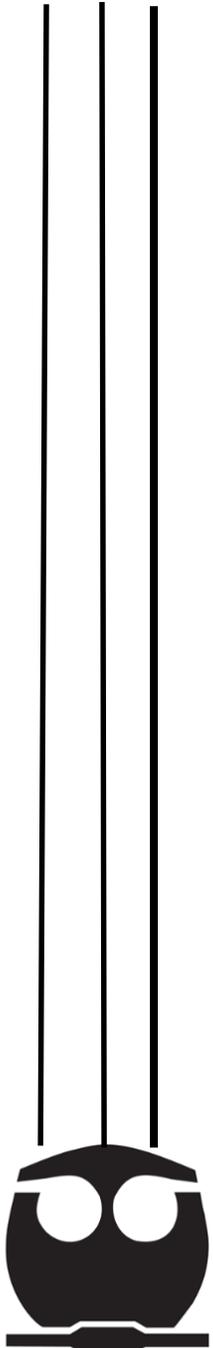
**EL CÁNCER DE MAMA Y LA TERAPIA ENDOCRINA
COMO OPCIÓN DE TRATAMIENTO.**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA
ERICK TRINIDAD CANSECO**

CIUDAD DE MÉXICO 2022.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO

Presidente Prof: GOMEZ MARTINEZ ATONATIU EDMUNDO

Vocal Prof: AVILA CHAVEZ EUCLIDES

Secretario Prof: HERNANDEZ PEREZ HUGO ANTONIO

Suplente 1 Prof: BUSTAMANTE GARCIA RUTH

Suplente 2 Prof: VAZQUEZ MARTINEZ EDGAR RICARDO

Sitio donde se desarrolló el tema: FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Asesor del tema: Dr. HUGO ANTONIO HERNANDEZ PEREZ.

Sustentante: ERICK TRINIDAD CANSECO.

Índice	Página
Índice.....	3
Índice de tablas.....	5
Índice de figuras	6
Abreviaturas	7
Resumen	8
Introducción	9
Objetivo.	11
Metodología.....	11
Capítulo 1. Características del cáncer.	12
1. Aspectos del Cáncer.....	12
1.1. Señales proliferativas constitutivas	15
1.1.1. Señalización de Wnt / β -catenina	16
1.1.2. Señalización del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)	16
1.1.3. Señalización PI3K / Akt / mTOR.....	16
1.1.4. Señalización NF- κ B.....	17
1.1.5. Vía de señalización del cáncer dominante: RAS / RAF / MEK / ERK.	17
1.2. Inestabilidad genética	20
1.3. Cambios ambientales e inestabilidad genética	22
1.4. Puntos de control en el ciclo celular	25
1.5. Inhibición de señales antiproliferativas.	30
1.5.1. Familia <i>RB</i>	31
1.5.2. Gen <i>TP53</i>	33
1.6. Resistencia a la apoptosis.....	34
1.7. Epidemiología	38
1.7.1. América Latina.	40
1.7.2. Epidemiología México.	41
Capítulo 2. Cáncer de mama.	43
2. Anatomía de la mama.....	43
2.1. Tipos histológicos de cáncer de mama.	44
2.2. Biología del cáncer de mama.	45
2.2.1. Subtipo luminal.....	46
2.2.2. Factor de crecimiento epidérmico humano 2 (<i>HER 2</i>).	46
2.2.3. Marcador de proliferación Ki67.....	47
2.3. Mutación en línea germinal <i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	49
2.4. Factores de riesgo.	50

2.5. Estadificación del cáncer de mama.....	52
2.6. Estadio.....	56
Capítulo 3. Diagnóstico y tratamiento.....	58
3. Diagnóstico oportuno.....	58
3.1. Autoexamen y examen clínico de senos.....	58
3.1.1. Autoexamen.....	58
3.1.2. Examen clínico de senos.....	59
3.1.3. Mastografía.....	60
3.2. Terapia.....	61
3.2.1. Cirugía para el cáncer de mama.....	62
3.2.2. Radioterapia.....	62
3.2.3. Quimioterapia.....	63
Capítulo 4. Hormonoterapia.....	66
4. Terapia endocrina.....	66
4.1. Objetivos clave de la terapia endocrina.....	68
4.1.1. Receptor de estrógenos.....	68
4.1.2. Enzima Aromatasa.....	71
4.2. Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM).....	73
4.3. Inhibidores selectivos de la aromatasa.....	78
4.4. Consideraciones para su uso, esquema terapéutico.....	81
4.4.1. Terapia endocrina adyuvante para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama ER+.....	82
4.4.2. Terapia endocrina neoadyuvante para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama ER+.....	85
4.4.3. Terapia endocrina para cáncer de mama metastásico mujeres con receptor hormonal positivo (RH+).....	87
4.4.4. Supervivencia al cáncer de mama con mujeres con receptor de estrógenos positivo (ER+) asociado a la terapia hormonal.....	89
4.4.5. Recomendaciones de estilo de vida.....	93
Conclusiones.....	95
Perspectivas.....	97
Referencias.....	98

Índice de tablas

Tabla 1. Alteraciones genéticas en el cáncer.	21
Tabla 2. Tipos histopatológicos y frecuencia.	44
Tabla 3.- Cáncer de mama. Subtipos moleculares.	47
Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.	51
Tabla 5.- Clasificación TNM.	53
Tabla 6.-Ganglios linfáticos.	54
Tabla 7.-Metástasis a distancia.	55
Tabla 8.- Estadio cáncer de mama. (<i>Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica</i> © 2019).	57
Tabla 9. Efectos agonistas y antagonistas del ER de los SERMS sobre el endometrio, la mama y los huesos, y efectos sobre los síntomas vasomotores	75
Tabla 10. Clasificación de IA.	80
Tabla 11. Recomendaciones generales para reducir el riesgo de cáncer	94

Índice de figuras

Figura 1. Características del cáncer.	14
Figura 2. RAF como mediador descendiente de efectos carcinogénicos.....	19
Figura 3. Puntos de control en el ciclo celular.	28
Figura 4. La familia de proteínas Rb.....	31
Figura 5. RB controla la inducción de la fase S del ciclo celular.	32
Figura 6. Vías apoptóticas en células humanas.	37
Figura 7. Incidencia para mujeres con cáncer en el mundo en 2020.	38
Figura 8. Mortalidad por cáncer en mujeres del Mundo y América Latina en 2020.....	39
Figura 9. Incidencia de cáncer en mujeres de América Latina y México en 2020.	40
Figura 10. Anatomía de la mama.	43
Figura 11. Puntuación Ki67.	49
Figura 12. Diagrama esquemático de una mamografía.	60
Figura 13. Estructura química de compuestos estrogénicos naturales	67
Figura 14. ER nucleares.....	69
Figura 15. Vías de señalización en las que participa el ER extranuclear.	70
Figura 16. Biosíntesis de estrógenos	73
Figura 17. Estructuras químicas de tres SERM	74
Figura 18. Inhibidores de la aromatasa (AI).....	79

Abreviaturas

AJCC	Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (del inglés The American Joint Committee on Breast Cancer)
ARN	Ácido ribonucleico
BCS	Cirugía conservadora de mama
BER	Reparación por escisión de bases
BRCA1	Gen represor cáncer de mama 1
BRCA2	Gen represor cáncer de mama 2
CDK	Cinasas dependientes de ciclinas
DCIS	Carcinoma ductal in situ
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EGFR	Factor de crecimiento epidérmico
EMT	Transición epitelial a mesenquimal
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
E.E. U.U.	Estados Unidos de América
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GEICAM	Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama
GLOBOCAN	Observatorio Global de Cáncer
HER-2	Receptor del Factor de Crecimiento Humano 2
AI	Inhibidor de aromatasa
IHC	Inmunohistoquímica
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
IR	Radiación ionizante
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LCIS	Carcinoma lobular in situ
NER	Reparación por escisión de nucleótidos
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OFS	Supresión de la función ovárica
OPS	Organización Panamericana de la Salud
pCR	Respuesta patológica completa
Rb	Retinoblastoma
RT	radioterapia
SERD	Degradador selectivo del receptor de estrógeno
SERM	Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos
SG	Supervivencia general
SSE	Supervivencia libre de enfermedad
TAM	Tamoxifeno
TNM	T=tumor N=ganglio M= metástasis

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y el principal a nivel mundial, con una incidencia del 24.4 % de la población y una mortalidad del 15 % de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). En latinoamérica la supervivencia a cinco años varía entre un 66 y 87%. Por otra parte, en México el hospital general reporta que de 1990 a 1999 la supervivencia de mujeres con cáncer de mama fue de 59.9%, encontrando que las mujeres en estadio clínico I tuvieron una mayor supervivencia (82%) en comparación con aquellas en estadio clínico IV (15%), el cáncer de mama es un problema de salud pública que presenta un panorama complicado, una razón es su detección en etapas clínicas avanzadas (60%) de los casos.

Entre las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama se han encontrado diferentes factores de riesgo como sexo, edad, niveles de estrógenos, antecedentes familiares, mutaciones genéticas, anormalidades metabólicas, sobrepeso y obesidad.

El cáncer de mama puede describirse en términos de características biológicas, esto incluye el estado del receptor de estrógenos y progesterona, además, de la expresión de HER-2, los cuales juegan un papel pronóstico y predictivo en el tratamiento y respuesta para esta enfermedad. La terapia endocrina es una opción de tratamiento que utiliza medicamentos para reducir o bloquear la actividad de las hormonas sexuales humanas evitando el desarrollo de células cancerígenas. Esta opción de tratamiento implica un enfoque multidisciplinario que puede incluir cirugía, seguida de diferentes tratamientos médicos (radioterapia, quimioterapia o la combinación de estas) aun existen limitaciones, así como efectos secundarios que impactan de menor a mayor grado en la calidad de vida de las pacientes. La evaluación cuidadosa y la integración de la respuesta, así como del estado de la enfermedad son determinantes en la decisión terapéutica para la estrategia endocrina óptima en el paciente individual.

Introducción

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y el principal a nivel mundial, datos del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) en 2020, reportan que la incidencia es del 24.5% en la población (Global Cancer Observatory, 2020) y de acuerdo a la American Society of Clinical Oncology (ASCO) de 2008 a 2017, la incidencia del cáncer de mama en las mujeres aumentó medio punto porcentual cada año (ASCO, 2020). Hay que mencionar, además, que el CM fue la quinta causa principal de muerte entre los cánceres en ambos sexos a nivel mundial entre 2005 y 2015 (Zahedi, R., Vardanjani, HM, Baneshi, MR, Haghdoost, et al,... Zolala, 2019)

En México, el CM es un problema de salud pública que presenta un panorama no muy diferente al resto del mundo esto se debe principalmente a que se detecta en etapas clínicas avanzadas (60%) de los casos (INFOCáncer, 2019).

Entre las pacientes diagnosticadas con CM se han encontrado diferentes factores de riesgo como sexo femenino, envejecimiento, niveles de estrógenos, antecedentes familiares, mutaciones genéticas, anormalidades metabólicas, sobrepeso y obesidad (WHO, 2020), siendo esta última uno de los mayores retos para México, ya que conforme a lo reportado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2018) en 2016, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en mujeres adultas es de 72.7%, esta elevada tasa de obesidad ubica a nuestro país como el segundo de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) con mayor incidencia después de E.E.U.U.

El cáncer puede desarrollarse en cualquier lugar del cuerpo, comienza cuando la célula prolifera de manera descontrolada, desplazando a las células normales. El CM es un tipo de cáncer que inicia como su nombre lo indica en el tejido mamario, se puede presentar en diferentes parte del mismo, la mayoría en los conductos que llevan la leche al pezón (cánceres ductales), en otras ocasiones puede iniciar en la glándula que produce leche materna (cánceres lobulares), uno de los principales

síntomas pueden ser la generación de bultos en el seno, aunque no en todas las ocasiones sucede (The American, 2015).

El receptor de estrógenos (ER) es un sitio diana importante dentro de los tratamientos para el CM, porque más del 70% de los casos son ER positivos. Debido a su papel en la vida de la mujer, así como en la enfermedad, diversas compañías farmacéuticas han mostrado interés en el valor de la supresión terapéutica de la producción de estrógenos ováricos en mujeres que sean dependientes de estrógenos, empleando medicamentos como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) e inhibidores de la aromatasa. Los SERM son compuestos que actúan como agonistas o antagonistas de los receptores de estrógenos. Uno de los SERM más famosos es el tamoxifeno (TAM), que se ha utilizado para tratar el cáncer de mama durante más de 30 años (Sun et al., 2017).

La terapia hormonal (endocrina) antiestrógenos se basa en el uso, durante al menos cinco años, de agonistas / antagonistas del ER, como el tamoxifeno y de inhibidores de la aromatasa (AI) de tercera generación, como anastrozol, letrozol y exemestano entre otros. Ambas clases de fármacos presentan un perfil toxicológico manejable, sin embargo, con frecuencia se han reportado eventos adversos a corto y largo plazo, y merecen ser tomados en consideración para la elección del tratamiento específico de estos pacientes, quienes necesitan continuar el tratamiento por muchos años, con el fin de lograr una supervivencia larga. El CM con receptores de estrógenos positivos (ER+), sin expresión de receptores de progesterona, de tipo Luminal A representa el 50% de los casos. Por el contrario, el subtipo Luminal B, representa un 15-20% de los casos donde la expresión de ER es mayor al 20%. La hormonoterapia o terapia endocrina es parte de la terapia estándar para el CM ER+, una comprensión de los factores como edad del paciente, respuesta, seguimiento y efectos secundarios del tratamiento puede representar una nueva opción para atender el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, reduciendo el riesgo de recurrencia (Tenti et al., 2020).

Objetivo.

Revisar la literatura científica relacionada con el uso de terapia endocrina como tratamiento de cáncer de mama, con un enfoque en mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, brindando un panorama y perspectivas a futuro sobre el uso de esta terapia.

Metodología.

Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos como PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Journals (OVID) (<https://ovidsp.ovid.com/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Scientific Electronic Library Online (SciELO) (<https://www.scielo.org/>), Springer (<https://www.springer.com/la>), UptoDate(<https://www.uptodate.com/login>), TESIUNAM(<https://tesiunam.dgb.unam.mx/>), páginas electrónicas nacionales e internacionales como gaceta de oncología mexicana (<https://www.gamo-smeo.com/>), European Journal of Surgical Oncology (<https://www.ejso.com/>) empleando los siguientes criterios: cáncer de mama, receptores hormonales positivos, hormonoterapia, terapia endocrina, neoadyuvante y adyuvante, considerando principalmente las publicaciones comprendidas en el periodo 2015 a la fecha; se incluyó información de años anteriores al considerarlos relevantes para el presente trabajo. Los términos pueden emplearse también en idioma inglés.

Capítulo 1. Características del cáncer.

1. Aspectos del Cáncer.

El cáncer es un problema de salud pública que engloba más de 100 tipos distintos de enfermedades relacionadas. De manera general, el cáncer se caracteriza por el desarrollo de células anormales, donde su proceso de crecimiento y diseminación es descontrolada (WHO, 2020), conforme al Instituto Nacional del Cáncer, el cáncer comienza en las células, que son el componente básico que forma todos los tejidos y órganos del cuerpo. Una célula normal crece y se divide para formar nuevas células. Las células viejas o dañadas mueren de manera ordenada y las células nuevas toman su lugar. Cuando este proceso falla, se producen nuevas células sin ser necesarias y las células viejas o dañadas no mueren; la acumulación de estas células adicionales, pueden formar una masa llamada "tumor". Desde este punto de vista el cáncer es la división y la supervivencia descontrolada en un sistema de autorregulación que ha perdido el equilibrio y pone la vida de un ser vivo en un entorno particular (Cutter, 2018).

Es importante reconocer que no todos los tumores son iguales. Existen tumores que no son dañinos para la vida y no se propagan, a estos se les denominan tumores "benignos". A aquellos que se propagan y se conviertan en cáncer se les denominan tumor "maligno", "sospechosos" o "precancerosos" y son dañinos para la vida del organismo, estos crecen, se diseminan a otros órganos y tejidos cercanos, además que incluso si se extirpan, pueden volver a crecer. Un tumor ubicado en su sitio original, se conoce como tumor primario, en cambio un tumor que se disemina desde su sitio original a través de los tejidos, torrente sanguíneo o el sistema linfático a otro sitio del cuerpo, se le denomina tumor o cáncer metastásico. Tumor o cáncer además de neoplasia (en griego, "nuevo crecimiento") se utilizan de manera indistinta en el lenguaje coloquial dentro de la comunidad científica (D. Liu, 2017).

Por lo tanto, los tumores en humanos pueden describirse como una población de células cancerosas molecular y/o fenotípicamente heterogéneas. Hanahan y Weinber describieron entre el año 2000 y 2011 los rasgos del cáncer que incluyen características de las células neoplásicas que aseguran la progresión tumoral (**Figura 1**):

- Señales proliferativas constitutivas
- Potencial replicativo sostenido
- Inhibición de señales antiproliferativas
- Resistencia a la apoptosis
- Inducción de neoangiogénesis
- Capacidad metastásica
- Reprogramación metabólica
- Evasión del sistema inmune

Cuando se habla de heterogeneidad tumoral se refiere a las diferencias entre sí en el proceso de producción de células cancerosas, su división de genotipo a fenotipo, incluida la velocidad de división, el grado de malignidad y la sensibilidad a diferentes estímulos externos. Al igual que las personas son únicas, debido a su condición física, entorno de vida, así como las causas de la enfermedad cada tumor es único. En términos de clasificación, la heterogeneidad se puede dividir entre diferentes individuos, entre tumores primarios y metastásicos (Zhu et al., 2021).

La progresión tumoral, además de tomar en cuenta estas características, no puede analizarse sin considerar el microambiente, que si bien la mayoría de los estudios sobre biología tumoral se han centrado principalmente en células cancerosas, alteraciones genéticas y epigenéticas, como las responsables de conducir la malignidad; a lo largo de las últimas dos décadas el concepto de microambiente tumoral ha demostrado ser crucial para la estructura, composición y fisiología del tumor (Timperi et al., 2020).

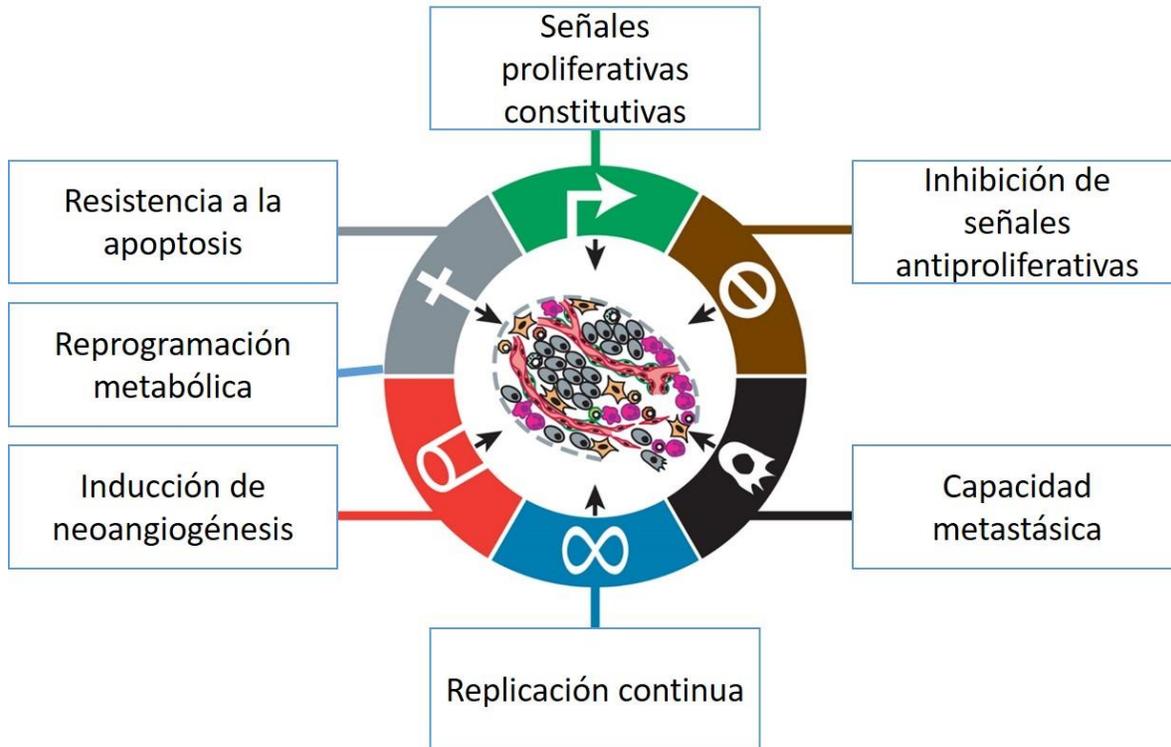


Figura 1. Características del cáncer.

En la parte del centro de la circunferencia se encuentra representado el microambiente tumoral, alrededor los sellos del cáncer, características de las células neoplásicas que aseguran la progresión tumoral en interacción con el microambiente tumoral (Modificado de Hanahan & Weinberg, 2011).

Además de participar en la colonización de las células cancerosas a los órganos distales, el microambiente juega un papel importante en la modulación de la agresividad, la motilidad y la diseminación. El microambiente tumoral comprende la matriz extracelular y la membrana basal, células endoteliales, células adiposas, células inmunitarias infiltrantes de tumores, fibroblastos asociados al cáncer, células neuroendocrinas, pericitos, así como una plétora de moléculas de señalización que regulan la progresión del tumor. Por otro lado las células cancerosas secretan factores de crecimiento y citocinas (incluidas las interleucinas IL-6, IL-1 β , TGF- β 1, TGF- β 2, FGF-2 y PDGF) que es una forma en que las células tumorales evaden la respuesta inmune (Neophytou et al., 2021) dado que el microambiente tumoral está infiltrado por una amplia gama de células de sistemas

inmunitarios tanto adaptativos como innatos. Está claro que la disponibilidad de metabolitos y los cambios en las vías metabólicas pueden tener efectos importantes sobre la función y progresión tumoral. Las células neoplásicas no solo interactúan entre sí, sino que además, modifican la función de las células normales presentes en el contexto del tumor (León & Pareja, 2019).

Para poder entender la biología del tumor, la etiología y carcinogénesis, debemos mencionar que la oncología es la ciencia que estudia los tumores y esta misma la encargada de diferenciarlos, sin embargo, ante el notable progreso en la investigación del cáncer, este tema se ha vuelto multidisciplinario (CIC, 2017). Con observaciones nuevas que han servido tanto para aclarar como para modificar la formulación original de lo que es el cáncer, permitiendo incluso plantear preguntas nuevas. Por esta razón, previo a abordar el tema principal del presente trabajo, revisaremos algunas de las características originales del cáncer, además del ciclo celular, destacando los roles funcionales y las contribuciones realizadas por las células reclutadas para la progresión tumoral.

1.1. Señales proliferativas constitutivas

Una característica fundamental de las células cancerosas implica su capacidad para mantener la proliferación de manera crónica. Los tejidos normales controlan cuidadosamente la producción y liberación de señales promotoras del crecimiento que instruyen la entrada y la progresión a través del ciclo de crecimiento y división celular, asegurando así una homeostasis del número de células y, por lo tanto, el mantenimiento de la arquitectura y funciones normales del tejido. Las células cancerosas, al desregular estas señales, se convierten en dueñas de sus propios destinos (Hanahan & Weinberg, 2011). La carcinogénesis condiciona que las células adquieran la capacidad de proliferar independientemente de las señales que regulan la activación del ciclo celular (León & Pareja, 2019). Por ende, esta parte de la revisión presentará brevemente algunas de las principales vías que afectan la proliferación tumoral.

1.1.1. Señalización de Wnt / β -catenina

La señalización de Wnt / β -catenina es una vía de señalización del desarrollo que regula la proliferación celular, diferenciación, migración, polaridad y división celular asimétrica. La señalización aberrante de Wnt / β -catenina está implicada en numerosos cánceres (colorrectal y de mama por mencionar algunos). La activación constitutiva de la β -catenina parece promover la supervivencia y el crecimiento de las células madre en las primeras etapas de la formación del tumor (Feitelson et al., 2015).

1.1.2. Señalización del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)

El sistema ligando / receptor de IGF-1 está implicado en la autorrenovación / pluripotencia de células madre hematopoyéticas y embrionarias y apoya el crecimiento / supervivencia celular mediante la activación de PI3K / Akt y Ras / Raf / cinasa regulada por señales extracelulares (Feitelson et al., 2015). Las señales activadas por la insulina y el IGF-1 también proporcionan una respuesta a la disponibilidad de nutrientes. Así pues, la insulina y el IGF-1 actúan como factores de crecimiento celulares, pero también desarrollan una función hormonal regulando el crecimiento y metabolismo a nivel sistémico. Algunos estudios sobre el papel de la insulina como factor de crecimiento celular mostraron que está relacionada con la estimulación de la síntesis de DNA en las células de cáncer de mama y que la deficiencia de insulina se asocia con una proliferación *in vivo* del cáncer menos agresiva (Bosch-Barrera et al., 2009).

1.1.3. Señalización PI3K / Akt / mTOR

La señalización de la 3-fosfoinosítido cinasa (PI3K) / AKT / mTOR regula las funciones críticas de las células tumorales, incluido el metabolismo celular, la supervivencia, la angiogénesis, el crecimiento y la migración (Feitelson et al., 2015). Una de las principales contribuciones de la vía PI3K es la regulación del crecimiento celular y la traducción de proteínas, que se produce a través de la activación

mediada por PI3K de la cinasa blanco mecanístico de la rapamicina diana de (mTOR). La progresión del ciclo celular está impulsada en parte por la inactivación de la cinasa dependiente de ciclinas (CDKs) mediada por inhibidores de las CDKs como p21 o p27 y mediante la regulación positiva de la ciclina D1. A menudo la subunidad catalítica p110 α de PI3K está mutada en cáncer de mama, colon, próstata y endometrio (Sheridan & Downward, 2013). La hiperactivación de la señalización de PI3K se observa con frecuencia en los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, el 80% de los tumores poseen amplificaciones o mutaciones en PIK3CA que a su vez contienen pérdidas del supresor de tumores (PTEN) o amplificaciones de EGFR o AKT1. Debido a la prevalencia de aberraciones de la vía de PI3K en diversos cánceres y la dependencia de las células tumorales en la señalización de PI3K para la supervivencia y el crecimiento, esta vía es una estrategia terapéutica atractiva para el desarrollo de nuevos medicamentos (Ruicci et al., 2018).

1.1.4. Señalización NF- κ B

El factor de transcripción NF- κ B regula la expresión de genes clave para la inmunidad innata y adaptativa, la proliferación y supervivencia celular y el desarrollo de órganos linfoides. NF- κ B se activa en muchos tipos de cáncer por varios estímulos divergentes, incluyendo citocinas proinflamatorias tales como IL-1 β , factor de crecimiento epidérmico (EGF), mitógenos de células T y B, bacterias y lipopolisacáridos, virus, proteínas, RNA bicatenario, factores estresantes físicos y químicos. Estos eventos contribuyen al vínculo entre la inflamación y la carcinogénesis (Feitelson et al., 2015).

1.1.5. Vía de señalización del cáncer dominante: RAS / RAF / MEK / ERK.

Las vías RAF-MEK-ERK juegan un papel fundamental en el proceso de proliferación, diferenciación, invasión y metástasis tumorales. Alrededor del 16% de los cánceres muestran mutaciones en RAS que dan como resultado una

fosforilación constante de ERK en la cascada RAF-MEK-ERK. Mutaciones en RAF existen en aproximadamente el 70% de los melanomas, el 100% de las leucemias de células pilosas y 41% de carcinoma hepatocelular. La vía de transducción de señales RAF / MEK / ERK está presente en todas las células eucariotas. Esta vía transmite señales extracelulares al núcleo a través de una cascada de eventos de fosforilación específicos que involucran a RAS, RAF, MEK y ERK para regular procesos celulares fundamentales, incluida la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (**Figura 2**). La señalización desregulada a través de la vía RAF / MEK / ERK se asocia con la progresión del tumor. Las isoformas RAF están implicadas como efectores descendentes de la angiogénesis, que es esencial para el establecimiento de la vasculatura necesaria para facilitar el crecimiento de tumores sólidos más allá de 2 a 3 mm. Además, la sobreexpresión de RAF se ha asociado con un fenotipo tumoral más agresivo e invasivo y, por lo tanto, se ha implicado en la promoción de la metástasis tumoral (Yu et al., 2019).

La angiogénesis inducida por tumores es el proceso por el cual se desarrollan nuevos vasos sanguíneos a partir del endotelio de la vasculatura preexistente para suministrar al tumor los nutrientes necesarios para facilitar el crecimiento tumoral, y es esencial para el crecimiento maligno, la invasión y la metástasis. Los tumores sólidos secretan de manera aberrante hasta 20 factores de crecimiento y citocinas diferentes, incluidos los factores proangiogénicos (TGF- α , VEGF, PDGF- β y bFGF), que son regulados positivamente por la hipoxia intratumoral. La angiogénesis implica la desestabilización de la microvasculatura existente, lo que resulta en permeabilidad vascular, remodelación de la matriz extracelular y la transición de las células endoteliales existentes de un fenotipo inactivo a uno proliferativo (Gollob et al., 2006).

Dado el papel central de la vía de señalización RAF-MEK-ERK en la iniciación, el mantenimiento y la metástasis de tumores, los componentes de esta vía (RAF, MEK y ERK) son objetivos atractivos para el desarrollo de posibles terapias contra el cáncer. Algunos inhibidores aprobados por la FDA contra componentes de esta vía se utilizan para el tratamiento de varios tipos de cánceres, incluidos melanoma,

cáncer colorrectal, carcinoma de células renales, carcinomas hepatocelulares, cáncer de tiroides y glioma. Actualmente, todos los inhibidores aprobados por la FDA contra componentes de esta vía son moléculas pequeñas; sin embargo, otras estrategias terapéuticas utilizadas en ensayos clínicos tienen como objetivo inhibir la vía a través del silenciamiento de genes o mediante la proteólisis selectiva de quimeras dirigidas a proteólisis (Ullah et al., 2021).

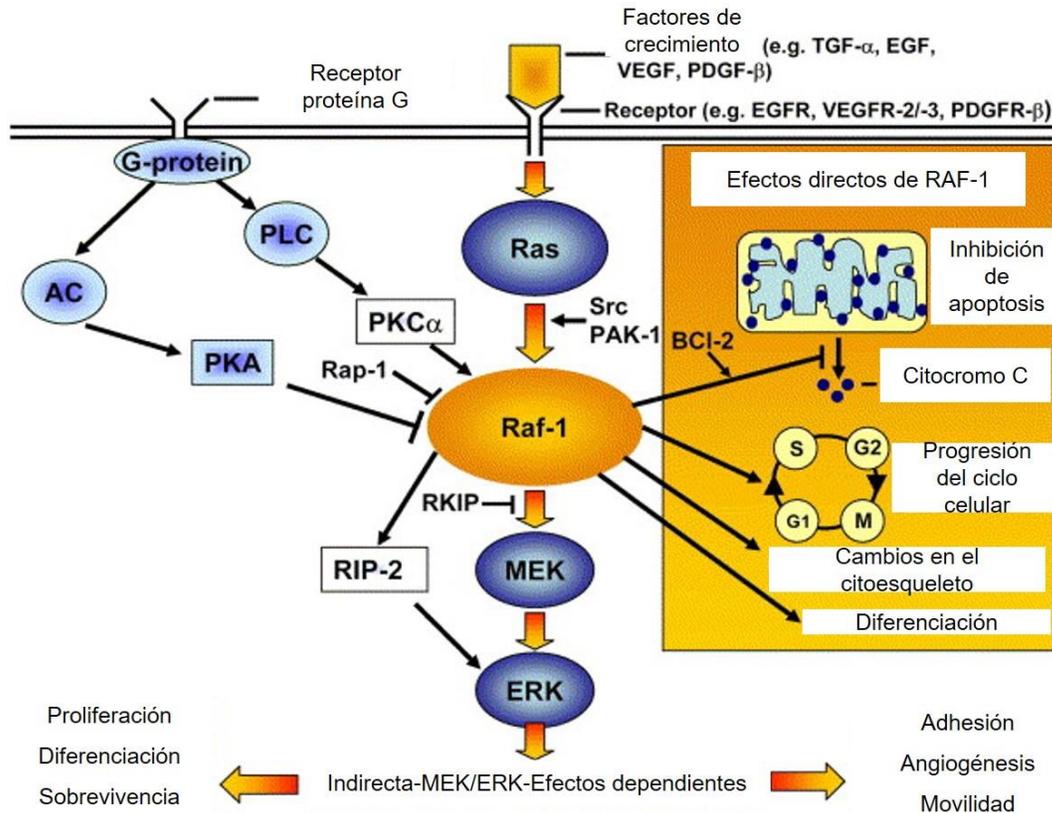


Figura 2. RAF como mediador descendiente de efectos carcinogénicos. RAF es un mediador descendente fundamental de la señalización del factor de crecimiento y ejerce sus efectos mediante la activación de MEK / ERK o independientemente de MEK / ERK (es decir, efectos directos). La unión de factores de crecimiento, como TGF- α , EGF, VEGF y PDGF- β , a sus receptores afines (EGFR, VEGFR-2 / -3 y PDGFR- β) en la superficie celular activa a Raf / MEK / vía de señalización ERK para regular la proliferación, diferenciación, supervivencia, angiogénesis, adhesión y movilidad (Modificado de Gollob, Wilhelm, Carter y Kelley, 2006).

1.2. Inestabilidad genética

Como se ha mencionado, la proliferación y desarrollo de las características de una célula cancerosa en gran medida depende de alteraciones y mutaciones en el genoma de las células, brindando una ventaja selectiva, permitiendo su eventual crecimiento y dominio de un entorno. Las primeras observaciones de la división de células cancerosas por Von Hansemann (1847) y Boveri (1914) indicaron que se caracterizaban por material genético hereditario anormal. Como sucede en algunos tipos de cánceres donde las células contienen un número de cromosomas anormales (aneuploidia) o translocaciones, como es el caso de la translocación entre los cromosomas 9 y 22 llamado cromosoma Filadelfia observado en la leucemia mieloide crónica. Cabe señalar que el genoma de la célula cancerosa acumula diferentes alteraciones genéticas que van desde el cambio de un solo nucleótido a inserciones o eliminaciones hasta cambios en las estructuras y números cromosómicos. El término inestabilidad genética no solo se refiere a la aparición de una alteración o mutación en la célula, más bien se refiere a la sucesión de cambios y mutaciones a lo largo del tiempo en el genoma de las células cancerosas. Estos cambios genéticos se pueden dividir en tres categorías: inestabilidad de nucleótidos, inestabilidad de microsatélites e inestabilidad cromosómica (Guo et al., 2019).

La inestabilidad de nucleótidos es una inestabilidad genética de las de mayor frecuencia, impactando en la tasa de mutaciones, incluidas sustituciones de bases, deleciones e inserciones de uno o varios nucleótidos (**Tabla 1**). Los errores de replicación y el mal funcionamiento de las vías de reparación, como la reparación por escisión de bases y la reparación por escisión de nucleótidos, pueden provocar inestabilidad de nucleótidos (Pérez-Cabeza de Vaca et al., 2017).

Tabla 1. Alteraciones genéticas en el cáncer. (Modificado de Pérez-Cabeza de Vaca et al., 2017).

Alteración genética	Definición	Ejemplo
Cambio en la secuencia del gen	Deleciones o inserciones de algunos nucleótidos en la secuencia del gen.	Mutaciones sin sentido en el gen K-RAS que se producen en más del 80% de los cánceres pancreáticos.
Alteraciones en el número de cromosomas	Pérdidas o ganancias de cromosomas	Aneuploidía: pérdida del cromosoma 10 en glioblastomas; ganancia del cromosoma 7 en los carcinomas renales.
Translocaciones cromosómicas	Fusiones de diferentes cromosomas o segmentos no contiguos de un solo cromosoma, se pueden dar fusiones entre dos genes diferentes.	Cromosoma Filadelfia en leucemias crónicas.
Amplificaciones genéticas	A nivel molecular son múltiples copias de un «amplicón» que contiene un gen promotor del crecimiento. Los amplicones contienen $0,5 \pm 10$ megabases de DNA, y son diferentes de duplicaciones de regiones cromosómicas, mucho más grandes de las que resultan de la aneuploidía y las translocaciones	Amplificaciones de N-myc que se produce en el 30% de los neuroblastomas avanzados.

La inestabilidad de microsatélites es una característica relativamente común asociada con una amplia gama de cánceres, que ocurren con mayor frecuencia en tumores de colon, estómago, ovario y endometrio. Los microsatélites son repeticiones cortas de DNA distribuidas de forma no aleatoria de unidades de 1 a 6 nucleótidos, diseminados por todo el genoma (van Wietmarschen et al., 2021).

La inestabilidad cromosómica se define como una tasa aumentada de cambio en la estructura o el número de segmentos cromosómicos o cromosomas completos,

incluida la amplificación, deleción, pérdida de heterocigosidad, translocación, inserción e inversión (Barroso-Vilares & Logarinho, 2019). La consecuencia de la inestabilidad cromosómica puede ser grave debido a las alteraciones a gran escala que pueden afectar la expresión de miles de productos génicos y como resultado pueden alterar drásticamente los fenotipos de las células cancerosas que permiten la progresión u otorgan resistencia intrínseca a múltiples fármacos. Por lo tanto, muchos mecanismos celulares están dedicados a la preservación de la estabilidad cromosómica, incluidas las vías de reparación del DNA, la regulación de los telómeros y los puntos de control en el ciclo celular, para garantizar el ensamblaje del huso mitótico y la segregación cromosómica. Es común la inestabilidad cromosómica en los cánceres humanos, aproximadamente el 90% de los tumores presentan anomalías cromosómicas (Guo et al., 2019).

1.3. Cambios ambientales e inestabilidad genética

La inestabilidad genética puede ocurrir en muchos niveles genéticos como se ha mencionado y aunque la célula posee múltiples mecanismos para frenar el desarrollo de un genoma inestable, se ha reconocido la importante contribución que los cambios ambientales pueden aportar al mismo tiempo o en diferentes etapas durante períodos largos en la proliferación del cáncer. Y es que, desde una perspectiva evolutiva, el cáncer se puede considerar como un rasgo conservado en todas las especies; de manera general el cáncer es el resultado de una respuesta adaptativa a los cambios rápidos en el medio ambiente (Madia et al., 2019).

Además de las especies reactivas de oxígeno (ROS) producidas por el metabolismo celular, agentes exógenos, como los rayos X, la luz ultravioleta, dieta y diversas sustancias químicas (carcinógenos), pueden causar cambios genéticos que pueden promover el cáncer. Las ROS son especies que contienen oxígeno altamente reactivo que pueden volverse citotóxicas cuando reaccionan con ácidos nucleicos, proteínas y lípidos en concentraciones superiores a las que pueden mitigar las células. Estudios recientes han determinado que cada célula está expuesta a $\sim 1,5 \times 10^5$ impactos oxidativos por día. Si, por alguna razón, la producción de ROS

aumenta o la cantidad de ROS eliminadas disminuye, las células experimentan una condición conocida como estrés oxidativo, el cual se ha implicado en la fisiopatología del cáncer (Perillo et al., 2020). De los ejemplos más estudiados de daño al DNA inducido por ROS es la oxidación de la guanina, que conduce a la formación de 8-oxoguanina (8-oxo-Gua). De hecho, la guanina tiene el potencial redox más bajo de las cuatro bases de DNA. Cuando la vía de reparación por escisión de bases (BER) se ve comprometida, la formación de 8-oxo-Gua conduce a una mutación en el punto de transversión, mientras crea un DNA-DSB (roturas de doble cadena) cuando se genera simultáneamente en una hebra de DNA complementaria. Un aumento en el nivel de nucleótidos oxidados con ROS también puede causar estrés replicativo y el colapso de la horquilla de replicación, lo que conduce a una ruptura de la horquilla debido a la sobrecarga de las DNA polimerasas (Li et al., 2021). Los ROS también, son producidos de forma exógena por una serie de factores que incluyen radiación ionizante, agentes quimioterapéuticos y ozono, entre otros, siendo muy reactivos y formando parte de la contaminación ambiental.

En lo que respecta a la luz ultravioleta y los rayos X, se estima que la radiación ionizante causa del 1% al 3% de los cánceres y la exposición a la radiación ionizante puede surgir de la radiación cósmica y terrestre, el radón o aplicaciones médicas. Al igual que los rayos X y los rayos gamma, la radiación ionizante transporta suficiente energía para mover electrones de un átomo. La radiación ionizante puede causar daño directo al DNA en los tejidos, incluso en la línea germinal, lo que puede inducir defectos de nacimiento y tumorigénesis. El cáncer de piel (melanoma), es en parte consecuencia del daño de la luz ultravioleta. En el melanoma, la mayoría de las mutaciones son de citosina a timina (C >T) en residuos de pirimidina adyacentes, lo que refleja la generación de dímeros de timina después de la exposición a la luz ultravioleta. La radiación ultravioleta induce enlaces cruzados entre pirimidinas vecinas creando dímeros de pirimidina de ciclobutano y fotoproductos. Sin embargo, la mayoría de los organismos poseen una herramienta enzimática muy rápida, altamente eficiente y segura para la reparación de

fotolesiones en forma de fotoliasas de DNA que, mediante catálisis impulsada por la luz, revierten los dímeros de pirimidina (Guo et al., 2019).

Otras consideraciones adicionales para acumular múltiples errores en el DNA de una célula que propicie el desarrollo del cáncer es la exposición a sustancias químicas (carcinógenos) que pueden aumentar la probabilidad de que se produzca cáncer mediante la interacción directa con el DNA o el aumento de la proliferación celular.

En cualquiera de los dos casos la exposición sostenida al carcinógeno, así como la potencia del mismo para ejercer su efecto es proporcional a la probabilidad de inducir cáncer (Wolf et al., 2019). Goodman y Wilson (1991) mencionan que es inútil tratar de clasificar todos los productos químicos en carcinógenos o no carcinógenos, debido a que algunas sustancias tienen una potencia muy baja para producir un aumento estadísticamente significativo de tumores bajo ensayos controlados y que algunas no tienen un mecanismo de acción que conduzca a la formación de cáncer, sin importar la dosis o el periodo de exposición. Y es que los bioensayos a largo plazo en roedores se han utilizado ampliamente a lo largo de medio siglo como medio para determinar si una sustancia química debe considerarse “carcinógena” o “no carcinógena”. Estos ensayos utilizan dosis máximas y duración de al menos 2 años (Doe et al., 2019).

Este tipo de bioensayos se han vuelto obsoletos, gracias a los avances en los mecanismos de acción involucrados en la carcinogénesis y la química analítica que ha evolucionado con técnicas muy sensibles, capaces de medir sustancias químicas a niveles de picogramos e inferiores. Una parte importante a evaluar es si la sustancia química tiene un mecanismo potencial sobre el DNA, si es mutagénico y genotóxico. Los ejemplos de productos químicos genotóxicos de los cuales muchos de ellos están presentes en los cigarrillos, incluyen hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), N -nitrosaminas, aminas aromáticas, aldehídos, benceno y 1,3-butadieno. Altos niveles de aductos de PAH-DNA se observan en fumadores de tabaco que desarrollaron cáncer de pulmón. La exposición al benceno, un solvente usado históricamente en tintas de impresión y gasolina, puede resultar en leucemia

mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica y síndrome mielodisplásico. La exposición a carcinógenos no genotóxicos, como metales pesados, acrilamida, bisfenol A o benomilo, interrumpe las vías de reparación del DNA y la segregación cromosómica, por lo tanto, perjudican la integridad genética. Si bien no es posible evitar absolutamente la exposición a muchos de estos productos químicos, es fundamental limitar la exposición en la medida que sea posible (Cohen et al., 2019).

1.4. Puntos de control en el ciclo celular

La proliferación celular la podemos dilucidar como un proceso altamente conservado, complejo y regulado con precisión para lograr la duplicación del genoma, el cual es esencial para el crecimiento, desarrollo y regeneración de organismos eucariontes. Cuando la proliferación celular es descontrolada, se manifiesta como cambios en la regulación del proceso que impulsa la proliferación de forma desenfrenada y es una característica fundamental de la carcinogénesis. El ciclo celular consta de dos fases distintas: la interfase, que comprende las fases G₀/G₁, S (síntesis de DNA), G₂ y la mitosis (fase M), en donde ocurre la división celular. Adicionalmente la progresión del ciclo celular está regulada por cinasas dependientes de ciclina (CDK) de serina/ treonina que son activadas de manera específica en distintas fases del ciclo celular (Zaveri & Dhawan, 2018).

Cabe mencionar que la mayoría de las células de un organismo multicelular se encuentra en un estadio no proliferativo o de quiescencia, llamado G₀. Sin embargo, mitógenos (factores de crecimiento o citocinas) pueden inducir cambios intracelulares para transitar de la quiescencia a la fase G₁. En el caso del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, los estrógenos impulsan la progresión del ciclo celular al unirse al receptor de estrógenos (ER), lo que conlleva a su dimerización, traslocación al núcleo y actividad transcripcional; una vez en el núcleo el ER activado dirige la expresión de genes implicados en la promoción de la progresión del ciclo celular y la división celular (Shee et al., 2018).

La fase G1 se caracteriza por una intensa actividad bioquímica, en la que el tamaño de la célula se duplica, al igual que sus estructuras citoplasmáticas, es CDK4 y CDK6 quienes al formar heterodímeros con ciclinas de tipo D, impulsan la progresión del ciclo celular de la fase G0 o G1 a la fase S. La actividad de CDK4/6 está controlada positivamente por la asociación con ciclinas tipo D, fosforilando e inactivando la proteína supresora de tumores del retinoblastoma (RB). Al mismo tiempo el complejo activa los factores de transcripción E2F, promoviendo la expresión de ciclinas de tipo E, que luego se dimerizan con CDK2. Los complejos de ciclina E-CDK2 fosforilan aún más el RB, así como otros factores esenciales para la fase S. De manera negativa el complejo CDK4/6 se regula por la unión de inhibidores de CDK de la familia INK4. Durante las últimas etapas de la replicación del DNA, la ciclina A activa CDK2 para facilitar la transición a la fase G2 (Ding et al., 2020). Durante esta etapa la célula ensambla las estructuras necesarias para producir la separación de los cromosomas durante la fase M. Posteriormente, CDK1 forma un complejo con ciclinas de tipo A al final de la interfase, para facilitar la aparición de la mitosis. La ciclina A se degrada después de la ruptura de la envoltura nuclear en la profase, lo que promueve la formación de complejos de ciclina B-CDK1 que son responsables de conducir las células a través de la mitosis. En la mitosis, la actividad de CDK1 se mantiene mediante el complejo ciclina B / CDK1. La fosforilación de CDK1 activada conduce a la ruptura de la envoltura nuclear, la condensación del cromosoma y el ensamblaje del huso mitótico. La metafase mitótica a anafase está controlada por los puntos de control de ensamblaje del huso mitótico (SAC), y la anafase depende de la actividad disminuida de CDK1 a través de la degradación de ciclina B por APC / C. La expresión desregulada de CDK1 permite la separación de cromosomas y la finalización de la mitosis y la citocinesis. CDK1 es la única CDK que es esencial para la progresión del ciclo celular, ya que indica el inicio de la mitosis y asegura que los eventos críticos ocurran en la secuencia exacta en la replicación celular con alta fidelidad (Asghar et al., 2015).

A lo largo del ciclo celular existen puntos en donde se revisan distintas características del medio y de la célula misma, pero además los controladores implicados tienen la capacidad de estimular los mecanismos para reparar daños al DNA, antes de la progresión a la mitosis. Tanto las transiciones G1 / S como G2 / M dependen de la satisfacción de estos puntos de control en el ciclo celular. En presencia de daño en el DNA, la progresión del ciclo celular se detiene mediante la inhibición de las CDK para permitir un tiempo para la corrección de errores o, si el daño es demasiado extenso, las células sufren muerte celular (apoptosis) o senescencia (**Figura 3**).

El punto de control del ensamblaje del huso (SAC), también conocido como punto de control mitótico, está regulado por la cinasa MPS1 / TTK y funciona en la mitosis para prevenir la progresión de las células a la anafase hasta que todos los cromosomas se adhieran correctamente al huso mitótico. De esta manera, el SAC protege a las células en división de la inestabilidad genómica resultante de errores de segregación cromosómica. Una vez que se satisface el SAC, la salida mitótica se inicia mediante la liberación del complejo de ligasa APC / C E3 que marca la ciclina B y la securina para la degradación mediada por ubiquitina (Brown & Geiger, 2018).

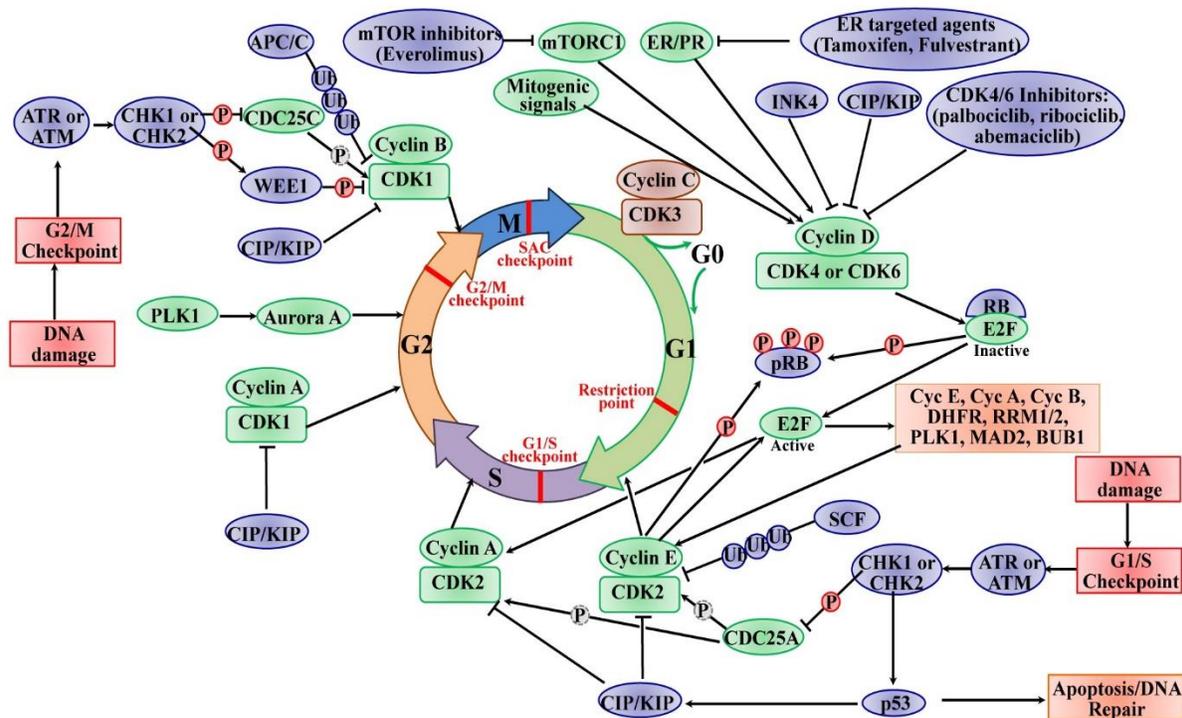


Figura 3. Puntos de control en el ciclo celular.

El ciclo celular está regulado por diferentes CDKs que forman complejos con ciclinas. El ciclo celular consta de cuatro fases ordenadas denominadas fases G0/G1, S, G2 y M que además contienen puntos de control (rojo) para prevenir la inestabilidad genómica y garantizar la fidelidad de la replicación. Los reguladores positivos se encuentran de color verde, mientras que de azul se indican reguladores negativos en la progresión del ciclo celular (Modificado de Ding et al., 2020).

- Primer punto de control

El primer punto de control ocurre en G1 donde de manera general se revisan tres indicadores, las condiciones del medio, buscando factores externos que induzcan el progreso del ciclo celular, crecimiento celular suficiente y que el material genético esté intacto. Para esto la señalización del daño al DNA es detectada por la cinasa de serina/treonina ataxia telangiectasia mutada (ATM) o por la cinasa de serina/treonina ataxia telangiectasia y proteína relacionada con Rad3 (ATR), que luego fosforila y activa CHK2/CHK1, respectivamente. CHK2 está involucrada en la activación de p53 para dar tiempo a la reparación del DNA, lo que conlleva a la

detención del ciclo en G1. Si la reparación del DNA no se puede completar con éxito o las células no pueden programarse para responder a las tensiones de la detención del ciclo celular viable, las células se enfrentan al destino de la apoptosis inducida por p53 (Ding et al., 2020).

- Segundo punto de control

El segundo punto de control se encuentra al final de G2, que a grandes rasgos se encarga de revisar, que el material genético se haya duplicado completamente, no contenga errores y que el medio extracelular sea adecuado. En este punto actúa también p53, además de ATM/ATR encargados de detectar alteraciones en el DNA y desencadenar la cascada de señalización para la inhibición de los complejos CDK/ciclina. CHK1 activada fosforila e inactiva a CDC25C, lo que lleva a la detención del ciclo celular en la fase G2. Además, una vez que CHK1 está activo también estimula directamente la fosforilación de WEE1, lo que aumenta la fosforilación inhibitoria de Tyr15 de CDK2 y CDK1 y el posterior bloqueo del ciclo celular en la fase G2. La actividad de WEE1 también puede ser estimulada por los bajos niveles de actividad de CDK en la fase del ciclo celular G2 (Asghar et al., 2015).

- Tercer punto de control

Este último punto de control se encuentra en la fase M, entre la metafase y la anafase. El SAC, también conocido como punto de control mitótico, funciona como monitor de la correcta unión de los cromosomas al huso mitótico en metafase, que está regulado por la proteína cuinasa TTK, también conocida como huso monopolar 1 (MPS1). La activación de SAC induce transitoriamente la detención del ciclo celular mediante la activación de APC / C. Para establecer y mantener el punto de control mitótico, la TTK recluta diversas proteínas del punto de control a los cinetocoros durante la mitosis mediante la fosforilación de sus sustratos para garantizar una segregación cromosómica adecuada y una integridad genómica. De esta manera, la inestabilidad genómica de los defectos de segregación cromosómica está protegida por SAC. Una vez que se pasa el SAC, el complejo de

ligasa APC / C E3 estimula y marca la ciclina B y la securina para la degradación mediada por ubiquitina, lo que lleva al inicio de la mitosis (Brown & Geiger, 2018).

Es necesario recalcar que los puntos de control ofrecen un mecanismo a prueba de fallos para garantizar la integridad genómica de la célula parental a la hija. La cascada de transducción de señales de activación de puntos de control eventualmente converge en la inhibición de CDK, lo que indica que la función de CDK es un impulsor clave de la progresión del ciclo celular. Dado que una de las características distintivas del cáncer es la proliferación celular descontrolada, esto puede suceder mediante la anulación o la desactivación de los puntos de control del ciclo celular asociados a la desregulación de CDK / ciclinas. Las investigaciones en la búsqueda de una terapia selectiva para el cáncer, se centra en el papel de la desregulación del ciclo celular, inhibidores de CDK no selectivos y selectivos ampliando el panorama para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, por ejemplo, el cáncer de mama con ER+/Her2- en etapa metastásica (Madhu Krishna et al., 2018).

1.5. Inhibición de señales antiproliferativas.

Como se ha descrito anteriormente, la célula posee mecanismos reguladores encargados de limitar el crecimiento y la proliferación celular en los eventos donde ha ocurrido alguna alteración genética. Diversos son Los genes encargados de esta regulación son diversos, los más reconocidos y validados por diferentes experimentos son las proteínas pRB, que por medio de señales extracelulares e intracelulares establecen si una célula debe continuar con su ciclo de crecimiento y división (Chirivella González & Garcés Honrubia, 2018). Las señales que recibe pRB en gran parte provienen de fuera de la célula, mientras que el gen TP53 conocido como el “guardián del genoma” realiza diferentes funciones fisiológicas en la célula para mantener la integridad y estabilidad genética (Hanahan & Weinberg, 2011).

1.5.1. Familia *RB*.

La familia de genes de *RB* (gen de *retinoblastoma humano*) está compuesta por tres miembros, que codifica para las proteínas Rb, p107 y p130 que son las más estudiadas en mamíferos (**Figura 4**). Estas tres proteínas también se conocen como “pocket proteins” (Du & Searle, 2009). Su similitud secuencial principal reside en un dominio denominado “pocket” que se conserva y es responsable de la mayoría de las interacciones proteína-proteína, son estructural y funcionalmente similares entre sí y juegan un papel como reguladores de la proliferación celular y la respuesta al daño del DNA.

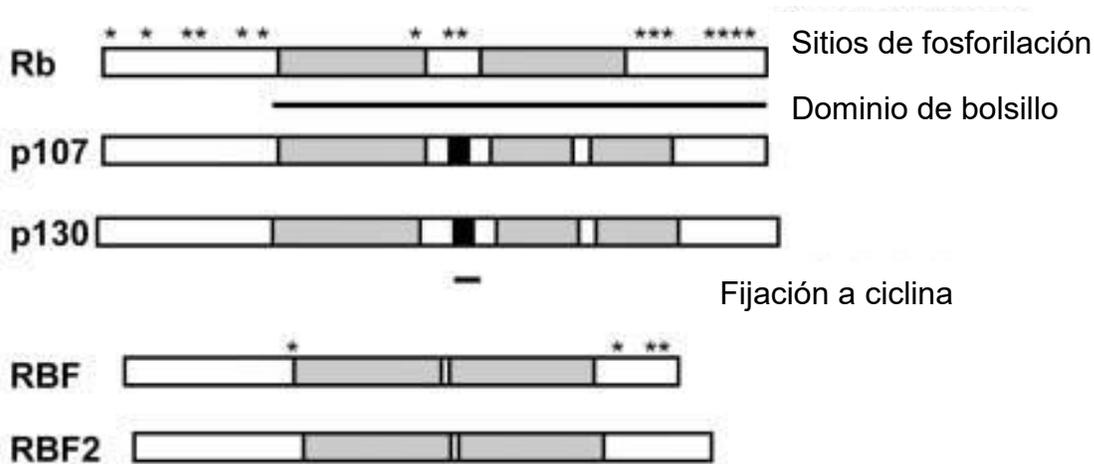


Figura 4. La familia de proteínas Rb. En mamíferos la familia de proteínas Rb incluye Rb, p107 y p130, y en *Drosophila* solo RBF y RBF2. El dominio de bolsillo, que está sombreado en gris, se conserva y es responsable de la mayoría de las interacciones proteína-proteína (Modificado de Du & Searle, 2009).

La proteína Rb existe principalmente en tres estados: sin fosforilar, hipofosforilada e hiperfosforilada. El Rb no fosforilado se une e inactiva E2F1 inhibiendo la transición del ciclo celular G1/S. Rb es fosforilada en múltiples sitios por complejos de ciclina principalmente CDK4 Y CDK6, esto resulta en la liberación de factores E2F1 favoreciendo la progresión del ciclo celular (**Figura 5**), dicha fosforilación ocurre en la fase G1 tardía. Cuando Rb se puede encontrar parcialmente fosforilada (hipofosforilada), provocando una interacción baja con E2F1, deteniendo el ciclo celular (Jin et al., 2019) (Mushtaq et al., 2016)

Además de la regulación por fosforilación, las proteínas de la familia Rb tienen diferente expresión según la etapa del ciclo celular y el tipo de tejido. Por ejemplo, p130 es más abundante en las células quiescentes, diferenciadas y en G1 temprano, en cambio la expresión de p107 aumenta en G1 medio tardío, mientras que la expresión de Rb es prominente tanto en células proliferantes como no proliferantes (Du & Searle, 2009).

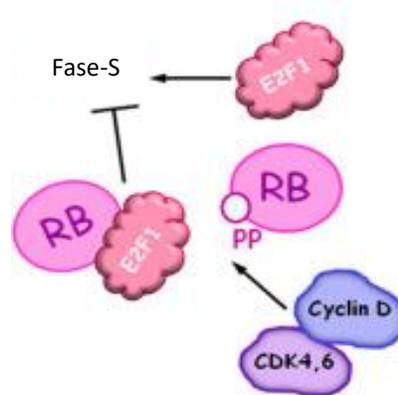


Figura 5. RB controla la inducción de la fase S del ciclo celular. RB cuando no se fosforila se une a E2F1, inactivando la actividad transcripcional de este último. La RB fosforilada no se une al E2F1, y se induce la entrada de la fase S (Modificado de Mushtaq et al., 2016).

Es importante subrayar que el eje CDK4/6 –RB es fundamental para la entrada al ciclo celular y, por lo tanto, no es sorprendente que una gran cantidad de tipos de cánceres induzcan la desregulación de este eje para promover la proliferación celular. Por ejemplo, la pérdida de la función de RB es un sello distintivo del cáncer de pulmón, mientras que la desregulación de ciclina D1 es común en el cáncer de mama y la pérdida de p16 es particularmente común en el glioblastoma (Asghar et al., 2015).

1.5.2. Gen *TP53*.

El gen *TP53* (ubicado en el cromosoma 17p13) codifica a la proteína p53 que actúa como un punto de control del daño en el DNA, este activa los mecanismos para reparar el daño o iniciar la apoptosis. Mutaciones somáticas en *TP53* suceden frecuentemente, la pérdida de la función de p53 es una característica constante del cáncer aproximadamente el 50% de los casos. Mutaciones en la línea germinal en el gen *TP53* causan una predisposición familiar al cáncer. El síndrome de Li-Fraumeni (LFS), fue observado por primera vez en 1969 por Li y Fraumeni (Schon & Tischkowitz, 2018). Este trastorno autosómico dominante predispone a las personas a una amplia gama de cánceres de inicio en la infancia y la adultez que incluyen sarcomas de hueso, tejidos blandos, leucemia, carcinomas adrenocorticales y tumores cerebrales, los pacientes con este síndrome tiene un alto riesgo de desarrollar una segunda neoplasia maligna a lo largo de su vida (Raimundo et al., 2020).

La prevalencia de mutaciones *TP53* entre las mujeres con cáncer de mama de inicio temprano se ha estudiado en varias poblaciones. McCuaig y col., estiman que entre el 5 y el 8% de las mujeres con cáncer de mama diagnosticado por debajo de los 30 años y sin una variante patógena en *BRCA1* o *BRCA2* tendrá una variante patógena en *TP53* al igual que una proporción menor de mujeres con cáncer de mama diagnosticado entre 30 y 39 años. La probabilidad de tener una mutación *TP53* aumenta si hay antecedentes familiares de cánceres relacionados con LFS o un historial personal de un cáncer adicional relacionado con LFS (Schon & Tischkowitz, 2018).

De manera convencional las funciones de p53 durante la progresión del cáncer se han relacionado con diversas actividades transcripcionales y no transcripcionales que conducen al control estricto de la proliferación celular, la senescencia, la reparación del DNA y la muerte celular. Ante la gran diversidad de lesiones que puede sufrir el DNA por agentes genotóxicos endógenos y exógenos, todo indica que p53 se involucra en muchos de los mecanismos de reparación como la

reparación por escisión de nucleótidos (NER), que elimina errores en el DNA ocasionados por radiación UV (Williams & Schumacher, 2016), también en la reparación por escisión de bases (BER) el cual es un mecanismo de primera línea, responsable de la eliminación de alteraciones de bases, por ejemplo modificaciones en bases oxidadas, alquilación y roturas de una sola hebra del DNA (SSB); este último puede surgir espontáneamente o como consecuencia del procesamiento de BER de bases de DNA dañadas (Poletto et al., 2016).

Además, la evidencia actual sugiere que p53 participa en el metabolismo a nivel celular tanto en células normales como en células cancerígenas. Los mecanismos moleculares o rutas metabólicas por las cuales p53 participa, sigue siendo poco conocidos, algunas vías metabólicas con las que se ha relacionado son la glucólisis, la respiración mitocondrial, gluconeogénesis, metabolismo de lípidos, metabolismo del hierro y ferroptosis. Si bien algunas de estas actividades metabólicas contribuyen a las respuestas al estrés durante las cuales p53 finalmente conduce a la desaparición celular, también son esenciales para mantener la homeostasis celular y garantizar la supervivencia celular en condiciones de estrés no genotóxico (Lacroix et al., 2020).

1.6. Resistencia a la apoptosis.

La apoptosis o muerte celular programada es un proceso evolutivamente conservado que juega un papel esencial en el desarrollo del organismo y la homeostasis tisular. Con la pérdida en uno de los puntos de control del ciclo celular, tras la introducción de mutaciones en genes apoptóticos como p53 o proteínas involucradas en los mecanismos de reparación del DNA, puede desencadenar esta capacidad proliferativa desinhibida del cáncer para la formación de tumores y su desarrollo (Hanahan & Weinberg, 2011).

En condiciones normales no se permite la progresión del ciclo celular, hasta que el error no se haya corregido; sin embargo, las células cancerosas poseen mutaciones con la capacidad de repetir el ciclo celular indefinidamente aun sin la integridad en el DNA (Pérez-Cabeza de Vaca et al., 2017). Hay dos formas principales de inducir

la apoptosis; la primera es a través de una activación de la vía apoptótica intrínseca (también conocida como vía apoptótica mitocondrial) y la segunda implica la activación de la vía extrínseca (también conocida como receptor de muerte o vía apoptótica transmembrana) (**Figura 6**). Aunque se induce de forma diferente, el acoplamiento entre ambas puede facilitar la amplificación de la vía extrínseca a través de la vía intrínseca, conocida como bucle de amplificación mitocondrial. Fundamentalmente, ambas vías convergen al nivel de la caspasa efectora. Las caspasas iniciadoras implicadas en la vía extrínseca son la caspasa 8 y la caspasa 10, mientras que las caspasas implicadas en la vía intrínseca son la caspasa 9 y 2. Las caspasas 3 y 7 son efectores terminales que ejecutan la apoptosis en respuesta a estímulos de las vías intrínseca y extrínseca (Rathore et al., 2017).

La vía mitocondrial (intrínseca) está regulada por la familia Bcl-2 (regulador de la apoptosis BCL2) y activada por la alteración mitocondrial con la posterior liberación del citocromo c (Banjara et al., 2020). Los iniciadores de esta vía incluyen radiación UV y fármacos citotóxicos. La sobreexpresión de Bcl-2 y las proteínas antiapoptóticas asociadas Bcl-xL, Mcl-1, A1 / Bf1 y Bcl-w son comunes en diferentes tipos de cánceres como pancreático, ovario, linfoma, mieloma múltiple, adenocarcinoma de pulmón, adenocarcinoma de próstata, y mama entre otros. Estas proteínas esencialmente pueden hacer que las células cancerosas sean resistentes a una variedad de agentes quimioterapéuticos y, por lo tanto, son actualmente objetivos importantes para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos (Mohammad et al., 2015).

Ahora en la vía extrínseca el proceso de apoptosis comienza a partir de la membrana celular en los receptores de muerte (DR). Estos receptores proapoptóticos incluyen a Fas, TNFR1, TNFR2 y sus respectivos ligandos son FasL, TNF, TRAIL, que tras la unión inicia la activación de caspasa 8 o 10 para conducir a la activación de las caspasas ejecutoras 3, 6 y 7 responsables de la señal de apoptosis definitiva, así como a la escisión de BID (**Figura 6**). La escisión y miristoilación de BID conduce a su translocación a las mitocondrias y esto puede contribuir a la liberación del citocromo c, cabe mencionar que BID es el vínculo entre la vía extrínseca y la vía

mitocondrial, de esta forma amplifica la señal de muerte celular a través de las mitocondrias, lo que conduce a una muerte celular más eficiente; BID se encuentra regulado por p53 (Carneiro & El-Deiry, 2020).

La muerte celular extrínseca también puede ocurrir a través de un proceso denominado necroptosis que implica la pérdida de la integridad de la membrana celular mientras se inhibe la actividad de la caspasa (Giampietri et al., 2014). No debe confundirse con la muerte celular necrótica donde morfológicamente se caracteriza por una ganancia en el volumen celular, hinchazón de los orgánulos, ruptura de la membrana plasmática y posterior pérdida del contenido intracelular. La entrada rápida de Na^+ , Ca^{2+} , y agua, es lo que conduce a la fragmentación celular y la liberación de contenido lisosómico y granular al espacio extracelular circundante, con la consiguiente inflamación (Mohammad et al., 2015).

Existen otras formas de muerte celular como la autofagia que ayuda a mantener la homeostasis intracelular, este proceso implica la degradación lisosómica y el reciclaje de componentes celulares innecesarios o dañados y, a su vez, promueve la supervivencia celular. La autofagia puede prevenir el daño celular causado por la quimioterapia, ya que intenta mantener el equilibrio intracelular mediante la eliminación de orgánulos disfuncionales y la eliminación del estrés celular. Se ha sugerido que este mecanismo de supervivencia temporal puede facilitar la quimiorresistencia como un subproducto de su función de mantener vivas las células cancerosas (Mathew et al., 2007).

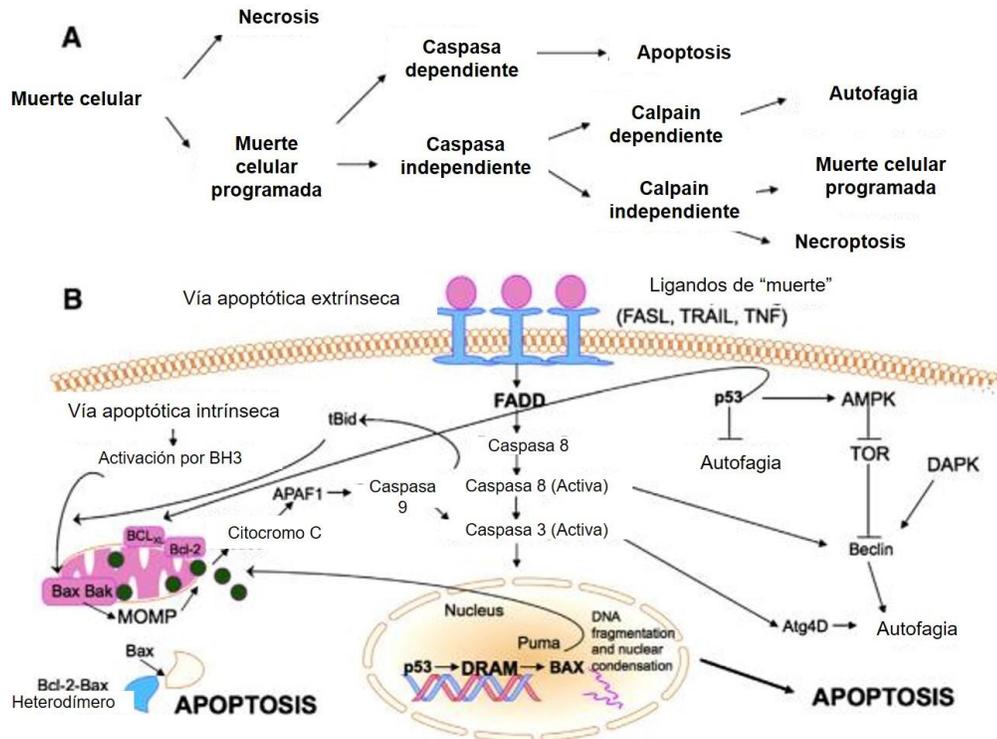


Figura 6. Vías apoptóticas en células humanas.

(A) Los diferentes caminos que una célula puede tomar durante la activación de la muerte celular. (B) Formas principales de inducir apoptosis, por estímulos externos dependientes de receptores (extrínsecos) o mediante señales internas (intrínsecos). El supresor de tumores p53 tiene funciones esenciales tanto en la apoptosis como en la autofagia. Además de la apoptosis, p53 también puede inducir autofagia a través de la inhibición de TOR (Modificado de Mohammad et al., 2015).

La ferroptosis representa otra forma distinta de muerte celular desencadenada por la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) dependientes del hierro citosólico y lipídico. Varios tipos de células cancerosas son susceptibles a ferroptosis, incluyendo el melanoma, linfoma, cáncer gástrico, y el neuroblastoma (Friedmann Angeli et al., 2019). Es importante destacar que la desregulación de la formación de ROS durante la respuesta autofágica se asocia con el inicio, la progresión y la resistencia a los fármacos del cáncer. Las ROS, especialmente las mitocondriales, sirven como moléculas de señalización para inducir la autofagia. Al

mismo tiempo, la autofagia contribuye a la regulación de la producción de ROS celulares al eliminar los orgánulos dañados que pueden producir niveles elevados de ROS que, a su vez, limita la inestabilidad cromosómica (Dewaele et al., 2010).

1.7. Epidemiología

El cáncer es una enfermedad que va en aumento en todo el mundo las estimaciones globales en 2020, abarcan 36 cánceres diferentes en 185 países, con una incidencia de casos nuevos de 9.2 millones según el Observatorio Global del Cáncer (GCO) el cual es una plataforma web interactiva que presenta estadísticas mundiales sobre el control y la investigación del cáncer (**Figura 7**). Cabe destacar que desde una perspectiva evolutiva, el cáncer puede considerarse como un rasgo conservado en todas las especies, generalmente el resultado de una respuesta adaptativa a los cambios rápidos en el medio ambiente (INFOCáncer, 2019).

Número estimado de casos nuevos en 2020, en todo el mundo, mujeres, todas las edades

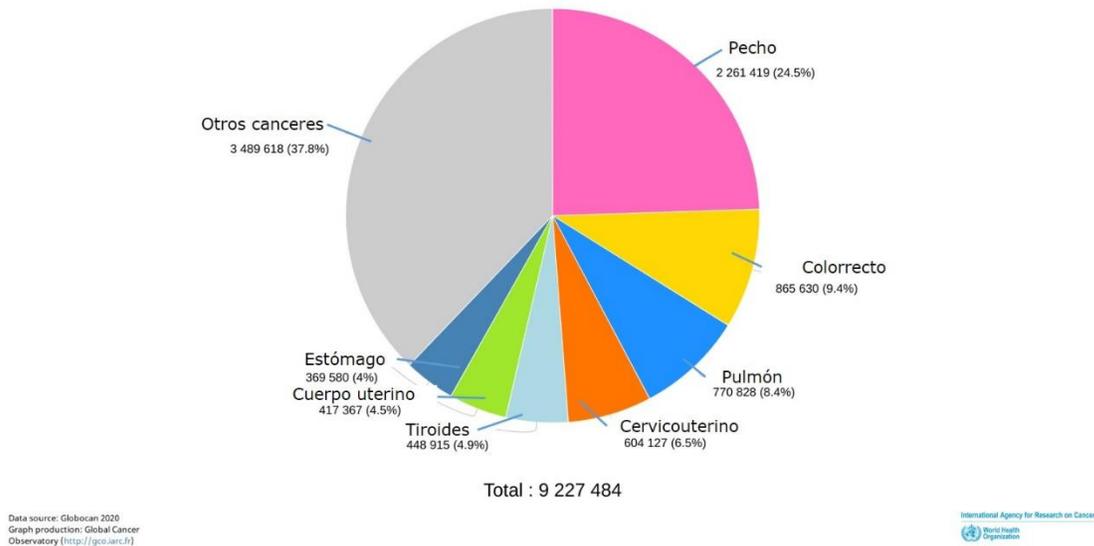


Figura 7. Incidencia para mujeres con cáncer en el mundo en 2020. El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres, del mundo. La incidencia anual de la enfermedad va en aumento, para las mujeres, los tres tipos de cánceres, más comunes son el de mama, pulmón y colorrectal, en conjunto representan cerca de la mitad de todos los diagnósticos nuevos, tan solo el cáncer de mama representa cerca del 25% de todos los diagnósticos nuevos (Obtenido de GCO, 2020).

El cáncer de mama es el cáncer más común diagnosticado en mujeres con un estimado de 2,088 millones de casos nuevos diagnosticados tan solo en 2018, las tasas de incidencia varían considerablemente en cada una de las regiones del mundo. Los países asiáticos como China y Japón muestran menor mortalidad por cáncer de mama en comparación con los Estados Unidos y los países europeos. Además las personas de áreas de baja mortalidad, cuando migran a países con tasas más altas, experimentan un aumento en la incidencia y mortalidad por cáncer de mama, lo que sugiere que los factores ambientales, estilos de vida y una mayor esperanza de vida podrían desempeñar un papel en su patogénesis (Iacoviello et al., 2020). El cáncer de mama se ha posicionado como la primera causa de muerte en mujeres del mundo (**Figura 8**).

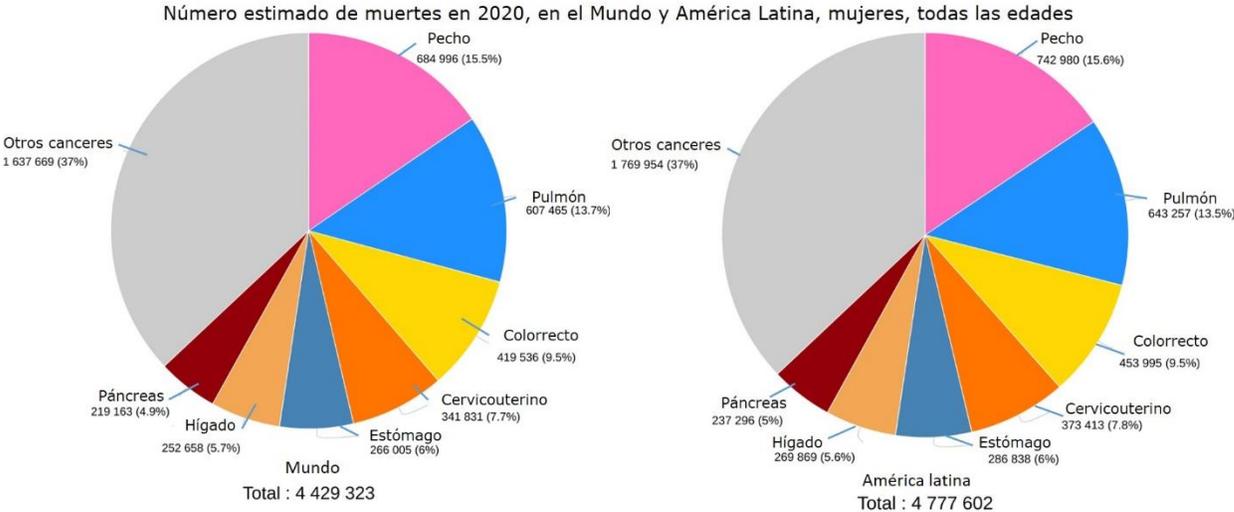


Figura 8. Mortalidad por cáncer en mujeres del Mundo y América Latina en 2020. El cáncer se ha posicionado como una de las primeras causas de mortalidad, el creciente problema implica un gran desafío para cada país en los diferentes sectores sociales, económicos y de salud, los cuales deben implementar medidas para enfrentar este reto (Obtenido de *Global Cancer Observatory*, 2020).

1.7.1. América Latina.

En América Latina, la situación no es distinta en cuestión de incidencia (**Figura 9**) y mortalidad (**Figura 8**), en esta parte del mundo el cáncer de mama es la principal causa de muerte, 56% ocurre en mujeres menores de 65 años de edad, el 75% de las defunciones anuales ocurre en seis países: Brasil, México, Colombia, Perú, Venezuela y Argentina. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) junto con la OMS promueve un enfoque integral para la prevención y el control del cáncer de mama, incluyendo la educación para la salud, tamizaje y detección temprana, diagnóstico, tratamiento y cuidados paliativos.

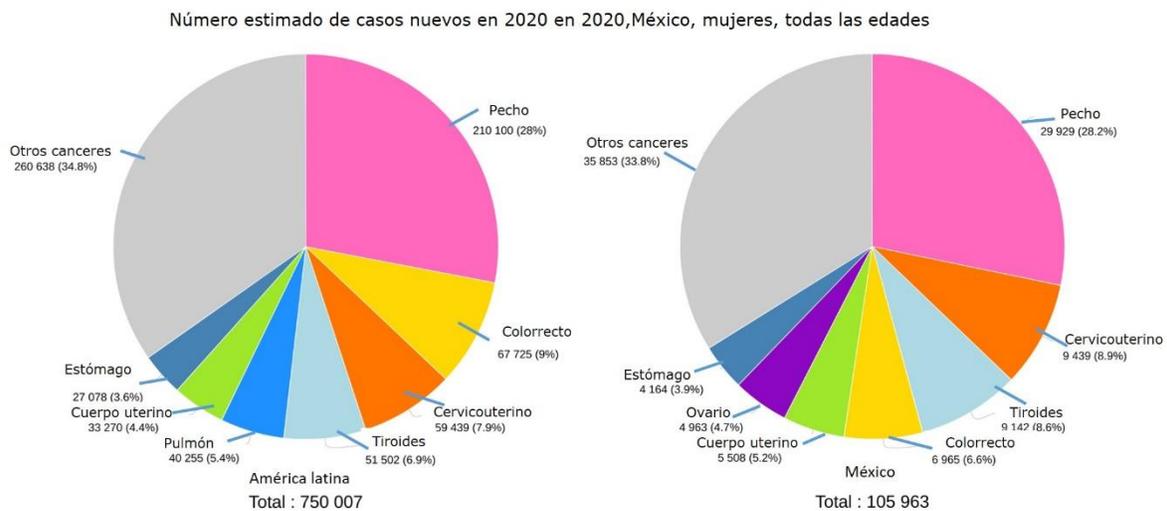


Figura 9. Incidencia de cáncer en mujeres de América Latina y México en 2020.

Para las mujeres de América Latina y el Caribe, los tres tipos de cánceres, más comunes son el de mama, colorrectal y cervicouterino. En tanto en México, los tres tipos de cánceres, más comunes en mujeres son el de mama, tiroides y cervicouterino, en conjunto representan cerca de la mitad de todos los diagnósticos nuevos, tan solo el cáncer de mama representa cerca del 30% de todos los diagnósticos nuevos en México (Obtenido de *Global Cancer Observatory* de 2020).

1.7.2. Epidemiología México.

La magnitud de los efectos del cáncer en la salud del país no es muy diferente al panorama mundial, es la tercera causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes. Además, de acuerdo con cálculos de organismos internacionales, los cánceres de mama, de próstata, cervicouterino, colorrectal y de pulmón son los más recurrentes en la población en general en ambos sexos.

En hombres, los cánceres más mortales son de próstata, de pulmón, colorrectal, de hígado y gástrico, en ese orden; mientras que para las mujeres son el de mama, cervicouterino, de hígado, colorrectal y ovario, en ese orden (INFOCáncer, 2019).

Desde 2006, el cáncer de mama ha sido la principal causa de mortalidad relacionado con el cáncer en mujeres mexicanas, superando el cáncer cervical. Uno de los principales problemas que ha enfrentado México para diseñar estrategias para combatir el cáncer es la escasez de estadísticas sobre su incidencia y mortalidad. En el año 2014, se registraron 11,372 casos nuevos de cáncer de mama con una tasa de incidencia de 22.56 por 100,000 habitantes mayores de 10 años (Soto-Perez-de-Celis & Chavarri-Guerra, 2016).

En el grupo específico de mujeres de 25 años y más, en el año 2015 se registraron 6,252 defunciones en mujeres con una tasa cruda de 18 defunciones por 100,000 mujeres. Las entidades con mayor mortalidad por cáncer de mama son: Sonora (28.6), Nuevo León (26), Coahuila (25.7), Chihuahua (24.8), Ciudad de México (CdMx) (24.7) y Sinaloa (22.2). La edad promedio de presentación de los casos de cáncer de mama es de 54.9 años, la incidencia más alta en el número de casos se registra en el grupo de 50 a 59 años con el 45% de todos los casos (Reproductiva, 2016).

Debido al hecho de que México carece de un registro nacional de cáncer basado en la población, la información sobre estos indicadores generalmente proviene de datos extrapolados de países vecinos, de bases de datos histopatológicas basadas en hospitales o del único registro regional de cáncer, que se encuentra en el estado

occidental de Jalisco. Por ejemplo, los datos de GLOBOCAN 2012 (que informa una incidencia de 35.4 casos de cáncer de mama por 100,000 personas-año en México) no se obtienen de ningún registro, sino que se extrapolan de los datos de mortalidad obtenidos de la base de datos de certificados de defunción del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), que se considera de alta calidad (Reynoso Noverón & Torres-Domínguez, 2018).

Capítulo 2. Cáncer de mama.

2. Anatomía de la mama.

Cada mama contiene vasos sanguíneos y vasos linfáticos que transportan linfa. Los vasos linfáticos conducen a órganos pequeños con forma de frijol denominados nodos linfáticos, que son racimos que se encuentran debajo del brazo, en la clavícula, en el pecho y muchas otras partes del cuerpo. Las mamas no poseen músculos. Sin embargo, los músculos se encuentran debajo de cada mama y cubren las costillas.

Cada mama está constituida por tejido adiposo y tejido parenquimatoso, tienen entre 15 y 20 secciones denominadas lóbulos, que están distribuidos como los pétalos de una margarita. Cada lóbulo tiene muchos lobulillos más pequeños que terminan en bulbos diminutos que producen leche. El tejido adiposo rellena los espacios entre los lóbulos y los ductos (**Figura 10**).

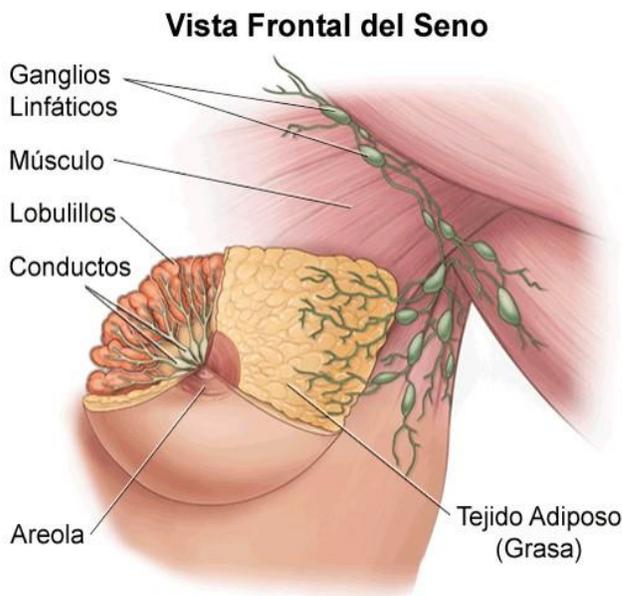


Figura 10. Anatomía de la mama.

La mama está formada principalmente por tejido adiposo (grasa) y la glándula mamaria. Con los ciclos hormonales y el embarazo, el tejido predominante es el glandular, mientras que, tras la menopausia, la glándula se atrofia y el volumen de la mama depende básicamente del tejido adiposo. (Modificado de Stanford Children's Health 2020).

Los lóbulos, lobulillos y bulbos se unen mediante conductos finos denominados ductos. Estos ductos conducen al pezón en el centro de un área oscura de la piel denominada areola (Rubacha, 2016).

El manejo clínico actual del cáncer de mama se avala en una amplia variedad de factores pronósticos clínicos y patológicos, que llegan a variar conforme a la población, está relacionado con características histopatológicas, expresión de receptores hormonales, aspectos genéticos, oncoproteínas y con los diversos estilos de vida (Maffuz-Aziz et al., 2017).

2.1. Tipos histológicos de cáncer de mama.

El cáncer de mama integra un grupo diverso de tumores que difieren en su histología y comportamiento biológico. Conforme a su histología, los tumores no invasivos comienzan en los tejidos mamarios. Existen dos tipos principales de cáncer de mama:

- El carcinoma ductal *in situ* (DCIS por sus siglas en inglés) que comienza en los ductos que llevan leche desde la mama hasta el pezón. La mayoría de los cánceres de mama son de este tipo.
- El carcinoma lobular *in situ* (LCIS por sus siglas en inglés) surge de los lóbulos y los conductos terminales de la mama que producen leche. (Bleiweiss, 2020)

Existen carcinomas de mama con diferentes subtipos histológicos que se consideran invasivos (invaden el tejido circundante) los cuales se enlistan a continuación:

Tabla 2. Tipos histopatológicos y frecuencia de tumores mamarios. (Modificado de Maffuz-Aziz et al., 2017).

Tipo histológico	Porcentaje (%)
Ductal infiltrante	79.7
Lobular invasivo	7.8
Ductal / lobular	4.2
Mucinoso (coloide)	3.3
Papilar	1.9

Metaplásico	0.6
Tubular	0.5
Medular	0.4
Enfermedad de Paget	0.3
Micropapilar	0.2
Neuroendocrino	0.1
Apócrino	0.1
Secretor	0.1
Adenoideoquistico	0.1
cribiforme	0.1
Sarcoma	0.1
Otros	0.5

En México un estudio realizado de 2005 a 2014 obtuvo la frecuencia de los diferentes subtipos histológicos (**Tabla 2**) de acuerdo a la clasificación sugerida por la OMS, después del diagnóstico confirmatorio de 4,411 casos de cáncer de mama, diagnosticados en la institución FUCAM, la cual es una institución privada sin fines de lucro situada en la ciudad de México y atiende a pacientes provenientes de la Ciudad de México, Estado de México, Puebla, Hidalgo, Veracruz, Chiapas y Guerrero (Maffuz-Aziz et al., 2017).

2.2. Biología del cáncer de mama.

A través de los estudios de expresión génica se conocen cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama: luminal A, luminal B, factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER 2) y basal (**Tabla 3**). El término "luminal" deriva de la similitud en la expresión génica entre estos tumores y el epitelio luminal de la mama. Los lumbinales constituyen la mayoría de los cánceres de mama.

2.2.1. Subtipo luminal.

El luminal A presenta receptores de estrógenos (ER) y progesterona (PR) positivos y factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo. El luminal A es el tipo más común y el de mejor pronóstico. El luminal B presenta ER, PR y HER2 positivos. Este tipo de tumores son menos recurrentes, poseen una expresión menor de genes relacionados con ER y una expresión variable del grupo HER2. A diferencia del subtipo molecular luminal A, los luminales B tienen un peor pronóstico. La clasificación luminal-A contra luminal B junto con el tamaño del tumor y el estado ganglionar ayuda a tomar decisiones con respecto a la duración del tratamiento de terapia endocrina de 5 años frente a 10 años (Sali et al., 2020).

2.2.2. Factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER 2).

El receptor denominado factor de crecimiento epidérmico humano 2 (*HER2*) es un oncogen que se encuentra en el cromosoma 17q12, la expresión de este gen se activa principalmente a través de la amplificación del gen. La proteína HER2 es un receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) de la familia tirosina cinasa formando un heterodímero con la unión de los ligandos *HER3* y *HER4*, promoviendo la proliferación celular (Sun et al., 2017).

El subtipo denominado HER2 posee una alta expresión del grupo de genes HER2 y está presente en aproximadamente el 10-15% de los cánceres de mama, la sobreexpresión de HER2 tiene un pronóstico desfavorable, principalmente si los pacientes no reciben tratamiento con quimioterapia, además de agentes dirigidos para HER2; de manera general los pacientes son negativos para ER y PR. El subtipo basal pertenece a la categoría de triple negativo (ER, PR y HER2 negativos). Se caracteriza por una baja expresión de los grupos de genes luminal y HER2. Este último subtipo es el de peor pronóstico. (Marzo-Castillejo & Vela-Vallespín, 2018).

Tabla 3.- Cáncer de mama. Subtipos moleculares.

Subtipos moleculares	Luminal A	Luminal B	Her-2	Triple Negativo (Basal)
Porcentaje de incidencia	50-60 %	20-30 %	15-20 %	10-20 %
Grado Molecular	Grado I Lobular invasivo	Grado III		Grado III Ductal infiltrante medular
Expresión de Receptores	ER(+), PR(+) HER2 (-)	ER(+), PR(+) HER2 (+)	ER(-), PR(-) HER2 (+)	ER(-), PR(-) HER2 (-)
Expresión KI67	<20%	≤ 20%		
Terapias	Tamoxifeno Inhibidores de Aromatasa	Quimioterapia Trastuzumab		Quimioterapia

2.2.3. Marcador de proliferación Ki67.

Ki67 es una proteína nuclear no histona, que participa en las primeras etapas de la síntesis de RNA ribosomal. Identificada por primera vez por Gerdes et al. en 1983 en una línea celular de linfoma de Hodgkin. El gen que codifica para la proteína Ki67 se encuentra en el brazo largo del cromosoma humano 10 (10q25), este se expresa en el núcleo celular durante la fase G1, S, G2 y M del ciclo celular, pero no en el G0 (estado de reposo). La expresión de Ki67 es variable a lo largo del ciclo celular alcanzando un nivel máximo durante la mitosis (Penault-Llorca & Radosevic-Robin, 2017).

La ausencia de Ki67 en los tejidos inactivos y su expresión en las células en proliferación, han hecho que este marcador sea de gran interés para los científicos vinculando su posible papel en la capacidad proliferativa de los tejidos. La expresión de Ki67 generalmente se detecta por un análisis de inmunohistoquímica (IHC). El puntaje o índice Ki67 debe expresarse como el porcentaje de células que se tiñen positivamente entre el número total de células invasoras en el área punteada. La evaluación se realiza en el área con el mayor número de núcleos positivos. Se deben seleccionar al menos tres campos de alta potencia para representar el

espectro de tinción visto en el resumen inicial de toda la sección. Se debe contar el borde invasivo del tumor y se deben incluir los puntos calientes en la puntuación general (Ahmad Mohammed, 2019).

Uno de los problemas en la determinación de Ki67 es la estandarización de la prueba, esto se ha observado en ensayos de reproducibilidad entre diferentes laboratorios, la determinación de Ki67 como pronóstico o predicción aun es un tema de gran debate dentro de la comunidad de médicos oncólogos y científicos. La alta expresión de Ki67 es de utilidad para modificar el régimen de quimioterapia (Palacios Calvo et al., 2018).

En el entorno neoadyuvante, el índice Ki67 alto, predice la respuesta patológica completa (pCR) en muchos estudios. Además, la evaluación de Ki67 mostró una importante utilidad clínica como punto final farmacodinámico o clínico para el tratamiento neoadyuvante (**Figura 11**). Hoy en día, Ki67 se utiliza principalmente para discriminar los tumores luminales A de los tumores luminales B en los cánceres de mama ER + / HER2- y, en consecuencia, para guiar la elección de la quimioterapia, frente a la hormonoterapia sola. Como lo mencionó el Panel de expertos de St Gallen en 2015: “la distinción entre fuerte respuesta endócrina, baja proliferación, buen pronóstico 'luminal tipo A' y menos respuesta endócrina, mayor proliferación, peor pronóstico 'tipo luminal B' (Penault-Llorca & Radosevic-Robin, 2017).

La identificación del subtipo molecular requiere la expresión de marcadores que se determinan mediante IHC, empleando cuatro marcadores: ER, rR, la expresión de HER2 y el marcador de proliferación KI67; esto juega un papel pronóstico y predictivo en el tratamiento del cáncer de mama. Las mujeres con cáncer de mama ER positivos tienen una mejor supervivencia de al menos 5 años más que las mujeres con cáncer de mama ER negativos, 85% frente a 68% en una población estudiada (Ring, 2016).

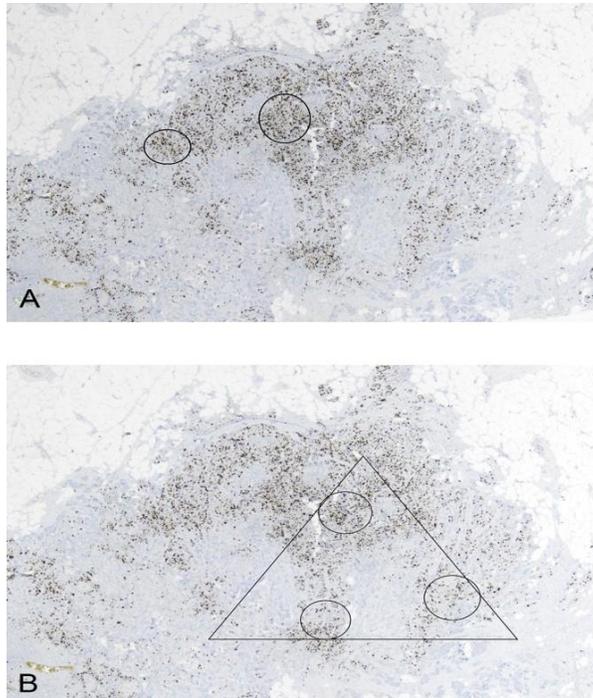


Figura 11. Puntuación Ki67. (A) Método de puntos calientes: la evaluación se realiza en el área con el mayor número de núcleos positivos (puntos calientes, círculos negros). (B) Tres campos de alta potencia (HPF), incluido un punto caliente. Se deben seleccionar al menos tres HPF para representar el espectro de tinción visto en el resumen inicial de toda la sección (Modificado de Penault-Llorca & Radosevic-Robin, 2017).

2.3. Mutación en línea germinal *BRCA1* y *BRCA2*.

Mutaciones o pérdidas de función en el DNA en genes implicados con la reparación del mismo esta asociados con el cáncer de mama hereditario y cáncer de ovario hereditario. Aproximadamente del 5% al 10% de los casos diagnosticados con cáncer de mama se han relacionado con los genes denominados cada uno como gen de susceptibilidad al cáncer de mama 1 (*BRCA1*) y (*BRCA2*) (Mori et al., 2018). Esta tasa varía con la edad de diagnóstico y el subtipo de cáncer de mama. *BRCA1* y *BRCA2* son los genes más comunes y representan aproximadamente el 60% de las mutaciones de línea germinal en los cánceres de seno en la mayoría de los casos. Otras mutaciones de línea germinal también se asocian con una susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama, incluidas *PALB2*, *ATM*, *RAD51*,

BARD1, *BRIP1*, *TP53* y algunas mutaciones *CHEK*, así como otros genes poco comunes (Gelmon, 2019).

Los genes *BRCA1* y *BRCA2*, fueron descubiertos en 1994 y son genes supresores de tumores. El gen *BRCA1* y *BRCA2* se encuentran en los cromosomas 17q21 y 13q12, respectivamente (Sun et al., 2017). Conforme a la función de *BRCA1* y *BRCA2* en la reparación del DNA, las mutaciones de la línea germinal en estos genes conducen a una reparación homóloga deteriorada de roturas cromosómicas de doble cadena, con una reducción de al menos cinco veces en la reparación de la ruptura de doble cadena DNA (Parkes et al., 2017). Las mutaciones de pérdida de función *BRCA1* están asociadas con cáncer de mama de alto grado histológico, ER negativo, PR negativo y *HER2* negativo (triple negativo) con un perfil de expresión génica de tipo basal. Los tumores de mama asociados con *BRCA 2* son generalmente de alto grado histológico, positivos para el ER y negativos para *HER2*. Se ha documentado en numerosos estudios que portadores de mutaciones *BRCA1* tienen mayor sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante con fármacos citotóxicos (Copson et al., 2018).

En la práctica clínica se utilizan agentes de platino, estos ejercen sus efectos citotóxicos al cruzar y dañar las cadenas de DNA, que solo pueden repararse mediante recombinación homóloga, que generalmente está ausente en las células que han sufrido una mutación germinal en *BRCA*, aún se siguen realizando estudios para optimizar su uso en la quimioterapia neoadyuvante e incluso en la metástasis (Parkes et al., 2017).

2.4. Factores de riesgo.

El cáncer de mama se desarrolla a través de un proceso que implica varios pasos, influenciado por diversos factores, por lo cual podemos decir que es multifactorial. El Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario (Cárdenas-Sánchez et al., 2019), los ha dividido en factores biológicos, ambientales, relacionados con antecedentes reproductivos y el estilo de vida (**Tabla 4**).

Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

Biológicos	Ambientales	Antecedentes reproductivos	Estilo de vida
Sexo femenino	Exposición a radiaciones ionizantes	Nuligesta	Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra
Envejecimiento: a mayor edad mayor riesgo	Radioterapia en el tórax	Primer embarazo a término después de los 30 años de edad	Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans
Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en primer y segundo grado		Terapia hormonal en la pre menopausia o posmenopausia por más de 5 años	Obesidad
Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar <i>in situ</i> por biopsia			Sedentarismo
Vida menstrual mayor de 40 años (menarquia antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años)			Consumo de alcohol mayor de 15 g/día
Densidad mamaria			Tabaquismo
Ser portador de los genes <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i>			

La humanidad convertida en consumidores, el cómo cada día son más los atajos, evitando una mayor cantidad de actividades, las cuales solían efectuarse a diario. Los supermercados y establecimiento de comida rápida, se han traducido en la vida

moderna actual, con un consumo excesivo de grasas, en especial saturadas, sedentarismo, sobrepeso y obesidad. En los países de ingresos bajos y medios, la proporción de cánceres de mama atribuibles a esos factores de riesgo fue del 18%, y la falta de actividad física fue el factor determinante más importante (10%)(OMS, Cáncer de mama, 2020).

El consumo de alcohol puede elevar el nivel de hormonas relacionadas con los estrógenos en la sangre y desencadenar las vías del ER. Un metanálisis basado en 53 estudios epidemiológicos indicó que una ingesta de 35-44 gramos de alcohol por día puede aumentar el riesgo de cáncer de seno (Sun et al., 2017).

2.5. Estadificación del cáncer de mama.

Con los adelantos en técnicas de IHC, la secuenciación de DNA y la heterogeneidad del cáncer de mama, se ha, mejorado la predicción, la terapia adecuada, además de generar propuestas de tratamiento con ayuda de estos recursos. Tradicionalmente los pacientes se clasifican según la información anatómica sobre el tamaño del tumor primario (T), la afectación en el número y ubicación de los ganglios linfáticos (N) y la metástasis a distancia (M), esto es conocido como el sistema de estadificación TNM, el cual se ha utilizado ampliamente para predecir el pronóstico y tomar decisiones terapéuticas en todo el mundo (Hu et al., 2020).

El comité estadounidense “The American Joint Committee on Breast Cancer” (AJCC) estableció este sistema de estadificación asignando etapas conforme la extensión anatómica de la enfermedad. Desde su inicio en 1977 con su primera edición y hasta la séptima edición del manual de AJCC publicado en 2009, la estadificación ha permitido manejar un lenguaje común entre los científicos y médicos (savage & Yu, 2019). Con la estadificación se busca determinar cuánto cáncer existe en el cuerpo y su ubicación, describir la gravedad de cáncer en el paciente en función de la magnitud del tumor primario así como la extensión del cáncer en el cuerpo (Brierley et al., 2019).

A medida que la ciencia avanza, la evidencia actual de la utilidad de ensayos genómicos, el uso de biomarcadores, la AJCC en 2018 ha decidido incluir varios parámetros biológicos y biomarcadores como criterios de estadificación. La importancia de la estadificación anatómica es fundamental y parte integral en el pronóstico, tratamiento y planificación en el cáncer de mama, mejorando la comprensión de la heterogeneidad del cáncer de mama (savage & Yu, 2019). En las **tablas 5, 6 y 7** se presenta la estadificación anatómica por parte de la AJCC en 2018.

Tabla 5.- Clasificación TNM.

Tumor primario.

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal in situ.
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ.
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario relacionado con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño de las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), lo cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.

T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

Tabla 6.-Ganglios linfáticos.

N	Ganglios linfáticos regionales (clínico)
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilar(es) homolateral(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilar(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) homolateral(es) o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilar(es) palpable(s) o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular(es) homolateral(es) y ganglio(s) axilar(es).
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilar(es) homolateral(es).
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclavicular(es) homolateral(es).
pN	Ganglios linfáticos regionales (patológico).
pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares, pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.
pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas, pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2 mm.
pN0(mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR

pN0(mi+)	<p>Sin metástasis histopatológicas, pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas.</p> <p>La clasificación basada solo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0 (i+)(sn).</p>
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN1mi	Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y no mayor de 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor de 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	<p>Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor de 2 mm o bien metástasis a ganglios infraclaviculares.</p> <p>Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).</p>

Tabla 7.-Metástasis a distancia.

MX	No evaluable
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

2.6. Estadio.

El estadio o etapa suele expresarse con un número entre 0 y IV. El cáncer de mama en etapas más tempranas se identifica como el estadio 0 corresponde al cáncer no invasivo y el estadio IV al cáncer invasivo que se propaga fuera de la mama hacia otras partes del cuerpo.

Se utilizan 7 piezas clave de información:

- **La extensión (tamaño) del tumor (T):** ¿De qué tamaño es el cáncer? ¿Ha invadido las áreas cercanas?
- **La propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N):** ¿Se ha propagado el cáncer a los ganglios linfáticos adyacentes? De ser así, ¿a cuántos ganglios linfáticos?
- **La propagación (metástasis) a sitios distantes (M):** ¿Se ha propagado el cáncer a órganos distantes como a los pulmones o al hígado?
- **Estado del receptor de estrógenos (ER):** ¿Tiene el cáncer la proteína el ER?
- **Estado del receptor de progesterona (PR):** ¿Tiene el cáncer la proteína PR?
- **Estado de Her2:** ¿Produce el cáncer demasiada cantidad de una proteína llamada Her2?
- **Grado del cáncer (G):** ¿Qué tanto las células cancerosas se parecen a las células normales?

Una vez que se han determinado todos estos factores, esta información se combina en un proceso llamado agrupación por etapas para asignar una etapa general (Cabioglu et al., 2019). (**Tabla 8**).

Tabla 8.- Estadio cáncer de mama. (Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019).

Estadio 0 o carcinoma in situ:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Carcinoma lobulillar in situ: Lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento de lobulillo. Raramente se convierte en cáncer invasor pero aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama tanto en la mama de la lesión como en la contralateral ➤ Carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal: Lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento de un conducto. No es una lesión invasiva pero si se deja evolucionar, puede convertirse en un carcinoma infiltrante o invasor.
Estadio I
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El tumor mide menos de 2 cm y no se ha diseminado fuera de la mama.
Estadio II. Incluye cualquiera de los siguientes:
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El tumor mide menos de 2 cm pero ha afectado a ganglios linfáticos de la axila. ➤ El tumor mide de 2 a 5 cm (con o sin diseminación ganglionar axilar) ➤ El tumor mide más de 5 cm pero no ha afectado a los ganglios linfáticos axilares.
Estadio III o localmente avanzado. A su vez se divide en:
<p>Estadio IIIA. Incluye los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ El tumor mide menos de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares de forma palpable o a los ganglios situados detrás del esternón. ➤ El tumor mide menos de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o a los ganglios situados detrás del esternón. <p>Estadio IIIB</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Es un tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared del tórax o a la piel de mama. ➤ Estadio IIIC. Es un tumor de cualquier tamaño con: ➤ Afectación de más de 10 ganglios axilares. ➤ Afectación de ganglios axilares y de ganglios situados detrás del esternón. ➤ Afectación de ganglios situados por debajo o por encima de la clavícula.
Estadio IV.
<ul style="list-style-type: none"> ➤ El tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Capítulo 3. Diagnóstico y tratamiento.

3. Diagnóstico oportuno.

El diagnóstico oportuno del cáncer de mama, tiene por objetivo la identificación de tumores en los senos en una etapa temprana, para así reducir la mortalidad de pacientes con esta enfermedad. Actualmente se emplean 3 técnicas aceptadas en el mundo. La primera es la mamografía que se recomienda realizar a partir de los 40 años, el estudio se recomienda realizarse una vez por año. El autoexamen de los senos, consiste en autoexaminarse los senos de forma regular, para detectar posibles anomalías y el examen clínico de senos, el cual incluye la palpación e inspección por parte del médico (Albeshan et al., 2020).

Independientemente de la técnica que sea empleada, el éxito en la detección temprana para el cáncer de mama, necesita fomentar la cultura y educación que permita a la población, principalmente mujeres, reconocer signos indicativos de cáncer de mama, además de promover consultar al médico al detectar alguna anomalía. Además se requiere que el personal médico tenga suficiente conocimiento y constante actualización, sobre diagnóstico y tratamiento, así como contar con los equipos y esquemas de tratamiento que permita el mejor pronóstico para el paciente (WHO, 2020). Siempre existirá la posibilidad que el cáncer sea metastásico en etapas tempranas durante su desarrollo, sin embargo, usualmente es una progresión estocástica con diseminación metastásica relacionada con el tamaño del cáncer en el momento del diagnóstico. Pero mientras no haya una cura para el cáncer de mama, la detección temprana es la mejor forma de salvar vidas (Kopans, 2018).

3.1. Autoexamen y examen clínico de senos.

3.1.1. Autoexamen.

Introducido por primera vez en la década de 1950 por el Dr. Cushman Haagensen. El objetivo principal era detectar tumores de mama en una etapa temprana para reducir la cantidad de pacientes diagnosticadas con cánceres grandes inoperables.

Se recomienda realizar el autoexamen una vez al mes, una semana después del inicio del periodo menstrual; entre el sexto y el décimo día del ciclo menstrual; debido a que es improbable que la inflamación de los senos y los cambios fibroquísticos dificultan la detección de masas en los senos durante este período de tiempo (Albeshan et al., 2020).

3.1.2. Examen clínico de senos.

El examen clínico de senos se considera una herramienta eficaz para establecer la presencia de una masa en el seno, aunque la efectividad no ha sido probada por ensayos grandes bien diseñados y es que un factor clave es la calidad del examen donde el examen clínico de senos no está aún bien estandarizado. La técnica preferida incluye: posicionamiento adecuado del paciente (para aplanar el tejido mamario contra el pecho); examinando en tiras verticales que comienzan en la axila y se extienden en línea recta hacia abajo, desde la línea midaxilar hasta la línea del sujetador, con los dedos moviéndose medialmente y continuando arriba y abajo entre la clavícula y la línea del sujetador; haciendo movimientos circulares con las yemas de los tres dedos del medio y examinando cada área del seno con tres presiones diferentes; examinar cada seno durante al menos tres minutos.

Existen ensayos controlados y estudios de casos y controles en los que el examen clínico de senos estimó que la sensibilidad era del 54 por ciento y la especificidad del 94 por ciento. Además, en otro estudio entre 10,000 mujeres examinadas con el examen clínico de senos y mamografía, hubo 55 exámenes de detección de falsos positivos adicionales por cada cáncer adicional detectado por el examen clínico de senos. Estos estudios sugieren que el examen clínico de senos puede mejorar modestamente la detección temprana del cáncer de seno, pero a un costo significativo potencial (en términos de disponibilidad y tiempo del médico, así como la evaluación de falsos positivos) cuando se realiza como un complemento de la mamografía (G. Elmore, 2018).

3.1.3. Mastografía.

La mastografía continúa siendo la principal herramienta de detección en el diagnóstico para el cáncer de mama. Desde su introducción en las décadas de 1950 y 1960 se han hecho grandes avances técnicos para mejorar la calidad del estudio, así como para reducir la dosis de radiación al paciente. Estas radiografías se transmiten a través del tejido mamario y se dispersa al tejido circundante (**Figura 12**). Ensayos controlados aleatorizados evidenciaron que la detección de cáncer de mama por mastografía redujo la mortalidad aproximadamente un 20% (Frigerio et al., 2017).

El tamaño promedio de los cánceres de seno detectados por mastografía es de 12 mm en comparación con 20 mm detectados por examen clínico de senos (palpación). Cuanto más pequeño sea el cáncer al momento del diagnóstico, es menos probable que haya hecho metástasis a los ganglios linfáticos axilares y mayor es la tasa de sobrevivencia (G. Elmore, 2018; Jean M. Seely, 2017).

Figura 12. Diagrama esquemático de una mamografía. Las radiografías se atenúan según las características del tejido mamario y luego se absorben como imágenes latentes en el dispositivo de grabación. Se procesa y se muestra con fines de diagnóstico (Obtenido de CDC. BreastCancer, 2020).



Como se ha mencionado en la actualidad la estrategia de imagen para detectar esta enfermedad se centra en la mamografía. La ecografía y la resonancia magnética se utilizan para guiar anomalías observadas en la mamografía o en aquellas pacientes con senos densos, además de aquellas consideradas de mayor riesgo (antecedentes genéticos o familiares). El ultrasonido

también se usa en algunas áreas para complementar el estudio mamográfico en mujeres con senos densos, aunque los datos que respaldan el beneficio aún son estudiados. Los pacientes sintomáticos, con marcadores tumorales en aumento o con recurrencia locorregional comprobada histopatológicamente se someten a una estadificación formal con imágenes transversales para determinar la presencia de enfermedad diseminada y optimizar las estrategias de tratamiento (Downey & Allen, 2016).

3.2. Terapia.

En este apartado se proporcionará una descripción general sobre el tratamiento inicial del cáncer de mama y la vigilancia posterior al tratamiento. La gran mayoría de pacientes con cáncer de mama recién diagnosticados en países desarrollados no tienen evidencia de enfermedad metastásica. Para la estadificación anatómica se emplea lo establecido en la octava edición del manual de estadificación del comité conjunto estadounidense sobre el cáncer (AJCC), además para la selección de una estrategia terapéutica depende tanto de la biología del tumor como de los factores clínicos, se debe evaluar la presencia de mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama (*BRCA1* o *BRCA2*). Son factores importantes para seleccionar el tratamiento adecuado con el objetivo de tener un enfoque personalizado (Alphonse et al., 2020).

El cáncer de mama no metastásico se considera en general en dos categorías:

- Etapa temprana: incluye pacientes con estadio I, IIA o un subconjunto de enfermedad en estadio IIB (T2N1).
- Localmente avanzado: esto incluye un subconjunto de pacientes con enfermedad en estadio IIB (T3N0) y pacientes con enfermedad en estadio IIIA a IIIC.

3.2.1. Cirugía para el cáncer de mama.

En general, las pacientes con cáncer de mama en etapa temprana se someten a cirugía primaria (tumorectomía o mastectomía) en los senos y los ganglios regionales con o sin radioterapia (RT). Existen diferentes tipos de cirugía de seno, y se pueden realizar por diferentes razones, dependiendo de cada situación:

- Eliminar tanto cáncer como sea posible: cirugía con conservación del seno (tumorectomía) o mastectomía.
- Averiguar si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos debajo del brazo (biopsia de ganglio centinela o disección de ganglio linfático axilar).
- Restaurar la forma del seno después de extraer el cáncer (reconstrucción del seno).
- Aliviar los síntomas del cáncer avanzado (cáncer metastásico).

El éxito de la cirugía de seno requiere la extirpación quirúrgica completa del tumor (con márgenes quirúrgicos negativos) seguida de RT a dosis moderada para erradicar cualquier enfermedad residual. Entre las mujeres con cáncer de mama operable, los ensayos aleatorizados han demostrado una supervivencia global y sin enfermedad equivalente entre la mastectomía y la terapia de conservación de la mama (American Cancer Society, 2019)

3.2.2. Radioterapia.

La radioterapia (RT) posmastectomía está indicada para pacientes con alto riesgo de recurrencia local, como aquéllas con cáncer que afecta los márgenes profundos y los ganglios linfáticos axilares patológicamente afectados. Es un tratamiento con rayos (o partículas) de alta energía que destruyen las células cancerosas. Se administra RT en la pared torácica como en los ganglios regionales. Estos incluyen los ganglios supraclaviculares e infraclaviculares. También RT a axila excepto en algunos pacientes que fueron sometidos a disección axilar completa. Las decisiones sobre quién debe recibir RT dependen del riesgo inicial de recurrencia (Alphonse, 2020). De manera general la radioterapia se puede utilizar en diversos escenarios:

- Después de la cirugía con conservación del seno para ayudar a reducir la probabilidad de que el cáncer regrese en el mismo seno o en los ganglios linfáticos adyacentes.
- Después de una mastectomía, especialmente si el cáncer medía más de 5 cm o si se encuentra cáncer en muchos ganglios linfáticos, o si ciertos márgenes quirúrgicos tienen cáncer, como los de la piel o los músculos.
- Si el cáncer se ha propagado a otras partes del cuerpo, como los huesos o el cerebro.

3.2.3. Quimioterapia.

La quimioterapia es el uso de terapia sistémica posoperatoria (adyuvante) o preoperatoria (neoadyuvante), ambas terapias se rigen por el estado clínico, características del paciente y del tumor. La quimioterapia destruye las células cancerosas y se utiliza para tratar la mayoría de los cánceres de mama triple negativos, HER2-positivos y luminal B. Por lo general, la quimioterapia se administra cada 1-3 semanas en forma de infusiones intravenosas. El objetivo de la quimioterapia adyuvante es erradicar los focos microscópicos de células cancerosas que, si no se tratan, podrían crecer y reaparecer como cáncer metastásico. En general, la quimioterapia adyuvante reduce el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia. Existen estudios donde indican una disminución de recurrencia del 47 al 39 por ciento evaluando el uso de antraciclinas en comparación con ningún tratamiento (Sikov M et al., 2020). No existe una elección estándar de régimen de quimioterapia adyuvante, para la mayoría de los pacientes se emplea un esquema de antraciclinas como la doxorubicina combinado con la ciclofosfamida (CP) seguidas de taxanos como el paclitaxel. El uso de quimioterapia neoadyuvante al igual que en la adyuvante está destinada a reducir el riesgo de recurrencia, pero el administrarla antes de la cirugía tiene el propósito de reducir el tamaño del tumor (tumores mayores de 5 cm.), por tanto, esta quimioterapia se utiliza para casos donde el cáncer esta localmente avanzado en estadio III, lesiones T3 o T4, sin importar el subtipo. La terapia neoadyuvante también permite la evaluación de la efectividad de la terapia sistémica, que puede

usarse para guiar las recomendaciones de tratamiento adyuvante. Con frecuencia, se usan combinaciones de dos o tres de estos medicamentos (Burstein Harold J, 2020).

- Antraciclinas, como la doxorubicina y la epirubicina. Los cuales ejercen su efecto formando complejos con el DNA y la topoisomerasa II para inducir la apoptosis (es decir, la muerte celular) e inhibir la síntesis de DNA y ácido ribonucleico (RNA). Las posibles toxicidades de las antraciclinas incluyen cardiotoxicidad, mielosupresión y neoplasias malignas secundarias (predominantemente tipos de cáncer hematológico).
- Taxanos, como el paclitaxel (Taxol) y el docetaxel (Taxotere), que ejercen su efecto estabilizando los microtúbulos (ejes fibrosos que ayudan a los cromosomas a dividirse), inhibiendo así la división celular y la función celular. Las posibles toxicidades de los taxanos incluyen neuropatía (es decir, hormigueo en las manos y los pies), mielosupresión y mialgia (dolor muscular)(Zaheed et al., 2019).
- 5-fluorouracilo (5-FU) y capecitabina, son agentes quimioterapéuticos ampliamente utilizados, que tienen un lugar importante en el tratamiento de varias neoplasias malignas además de su uso en el tratamiento de cáncer de mama. Después de la administración oral, la capecitabina se absorbe ampliamente en el tracto gastrointestinal y luego se convierte en 5-FU mediante una cascada enzimática que involucra tres pasos (Derissen et al., 2016).
- Ciclofosfamida (Cytosan). La ciclofosfamida es un tipo de fármaco de mostaza nitrogenada que ejerce sus efectos mediante la alquilación del DNA. El fármaco no es específico de alguna fase del ciclo celular y se metaboliza a una forma activa capaz de inhibir la síntesis de proteínas a través de la reticulación del DNA y el RNA (Ogino & Tadi, 2021).
- Carboplatino (Paraplatin). Los compuestos de platino, son agentes alquilantes, utilizados en el cáncer de mama metastásico desde la década de 1970. Conforme a revisiones en la literatura se sabe que se forman complejos que inhiben la síntesis, la replicación y la transcripción del DNA mediante la

formación de enlaces cruzados entre cadenas y entre cadenas de moléculas de DNA (Egger et al., 2020).

Existen dos grandes categorías de fármacos, "citostáticos" también llamados fármacos dirigidos o biológicos, estos evitan la reproducción celular y fármacos "citotóxicos" que tienen como propósito inducir la apoptosis. La mayoría de los fármacos antineoplásicos actúan sobre el proceso de síntesis de DNA dentro de la célula cancerosa con el objetivo de detener directamente el crecimiento celular del tumor, como son los fármacos antineoplásicos específicos del ciclo celular, los antimetabolitos, funcionan eficazmente solo cuando las células se encuentran en la fase apropiada del ciclo celular en el momento del tratamiento. Fármacos antineoplásicos no específicos del ciclo celular, como los fármacos alquilantes, nitrosoureas y cisplatino, tienen una acción de "golpe y fuga" sobre el DNA, y no es crítico cuando la célula está expuesta porque el efecto del fármaco se hace evidente cuando las células intentan dividirse induciendo la apoptosis.

Los fármacos antineoplásicos citotóxicos se encuentran entre los compuestos más tóxicos administrados a los seres humanos. Muchos tienen un índice terapéutico de aproximadamente 1, ya que la dosis terapéutica es esencialmente la misma que la dosis tóxica. Dado que la acción del fármaco suele ser mayor en tejidos con una fracción de crecimiento alta, también se ven afectados varios tejidos no malignos normales que se dividen rápidamente, como la médula ósea, la mucosa intestinal y los folículos pilosos. Los riesgos de la quimioterapia incluyen toxicidades agudas que incluyen náuseas, vómitos, caída del cabello, mielosupresión, cardiotoxicidad, ototoxicidad, deterioro cognitivo temprano entre otros. Es una práctica común tratar el cáncer de mama con una combinación de diferentes fármacos antineoplásicos simultáneamente. Cada fármaco tiene un sitio y un mecanismo de acción diferente dentro de la célula cancerosa; esto aumentará la eficacia y reducirá la probabilidad de resistencia (Waller & Sampson, 2018).

Capítulo 4. Hormonoterapia

4. Terapia endocrina.

Como se ha descrito el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y fenotípicamente diversa, actualmente se conoce que existen varios subtipos biológicos, con un comportamiento y respuesta diferente conforme al tratamiento. Aproximadamente dos tercios de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama infiltrante tienen receptores hormonales positivos (ER, PR o ambos). Los cánceres de mama con receptores hormonales positivos comprenden los tipos más comunes de cáncer de mama y representan el 75 por ciento de los casos (Dalmau et al., 2014; Pritchard I, 2020).

El estradiol es un mitógeno importante en la proliferación celular, el crecimiento de la glándula mamaria, así como regula la proliferación celular durante la tumorigénesis. Los estrógenos son un grupo de hormonas esteroideas que son esenciales para la fisiología y reproducción femeninas normales. Además del sistema reproductivo, los estrógenos también tienen funciones importantes en el sistema musculoesquelético, el sistema cardiovascular y el cerebro. Los tres principales estrógenos naturales en las mujeres incluyen estrona (E1), estradiol (E2) y estriol (E3). El estradiol o 17β -estradiol es una forma importante de estrógenos en mujeres en edad reproductiva (**Figura 13**). En contraste, la estrona es una forma de estrógenos predominantemente en mujeres posmenopáusicas y el estriol se forma principalmente durante el embarazo. En las mujeres premenopáusicas, las células de la granulosa en los ovarios sintetizan los estrógenos a partir de los andrógenos. Se han descrito dos subtipos de ERs: ER-alfa el cual fue el primero en describirse y se encuentra en útero, endometrio, ovario y mama; el ER-beta se distribuye en útero, mama, ovario, próstata, testículo, hipófisis, riñón, timo, hueso y SNC. La principal fuente de esteroideas en los ovarios es el colesterol. Cuando los ovarios dejan de ser funcionales, la fuente de estrógenos en mujeres posmenopáusicas proviene de la conversión periférica de andrógenos por la enzima aromatasa. Esta enzima está presente en múltiples órganos, incluidos el tejido adiposo, el cerebro,

los vasos sanguíneos, la piel, los huesos, el endometrio y el tejido mamario (Chumsri et al., 2011).

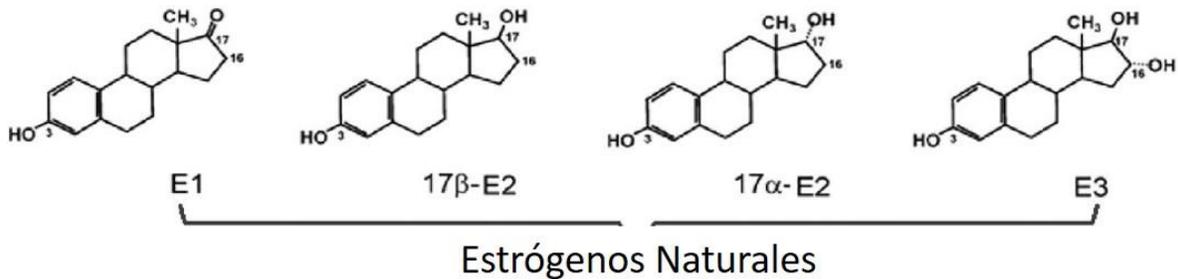


Figura 13. Estructura química de compuestos estrogénicos naturales

Los estrógenos esteroideos naturales (también conocidos como el grupo esteroideo C18) comparten el mismo marco molecular tetracíclico que comprende cuatro anillos, un grupo fenólico, dos ciclohexano y un anillo de ciclopentano. E1, estrona; 17β-E2, 17β-estradiol; 17α-estradiol; E3, estriol (Modificado de Adeel et al., 2017).

La privación de estrógenos es una estrategia terapéutica para el cáncer de mama con ER positivos. El tratamiento hormonal o terapia endocrina puede actuar de dos formas, por medio de una acción directa sobre el receptor o compitiendo por la unión al mismo con los estrógenos circulantes. En pacientes con cáncer de mama metastásico avanzado, la terapia con dosis altas de estrógenos es una vía que se ha abandonado, pero fue utilizada por tres décadas, diversos estudios han mostrado el beneficio clínico en el cáncer de mama metastásico con resistencia a hormonas (Abderrahman & Jordan, 2018a).

Alexander Haddow (1935) informó que dosis altas de estrógenos sintéticos podían producir una tasa de respuesta de 30% en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico. La terapia con estrógenos en dosis altas fue la terapia estándar hasta la introducción de tamoxifeno en 1970. Es importante señalar que con la evidencia presentada por Haddow fue que se sugirió que el cáncer de mama depende de los estrógenos para crecer y que éste es la causa de la regresión del tumor.

Los estrógenos sintéticos utilizados fueron dietilestilbestrol y los trifeniletlenos, ensayos clínicos posteriores a los de Haddow confirmaron que las pacientes mayores tenían más probabilidades de responder frente a las jóvenes y que era necesario un periodo de 5 años después de la menopausia, para observar una acción antitumoral óptima con dosis altas de estrógenos como tratamiento de cáncer de mama. El dietilestilbestrol fue el estándar de atención para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes posmenopáusicas durante la década de 1960 (Jordan, 2015).

4.1. Objetivos clave de la terapia endocrina.

4.1.1. Receptor de estrógenos.

Los ERs consisten en ER nucleares, ER extra-nucleares y ERE acoplados a proteína G (GPCR). Los ER nucleares, incluidos el receptor de estrógeno α (ER α) y el receptor de estrógeno β (ER β), están ubicados en el núcleo y están codificados por los genes ESR1 y ESR2, respectivamente (**Figura 14**). Una vez activados, los ERs nucleares regulan transcripcionalmente la expresión de genes estrógeno-regulados. ER α fue el primer ER descubierto y clonado. El gen ESR1 que codifica al ER α se encuentra en el cromosoma 6. La proteína ER α consta de 595 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 66.2 KDa. La proteína ER α contiene seis dominios (AF), tres de los cuales son funcionalmente significativos. Los tres dominios funcionales son el dominio A / B N-terminal (NTD), el dominio C (que incluye el dominio de unión al DNA, DBD) y el dominio E (el dominio de unión al ligando, LBD). El dominio NTD tiene un bajo grado de conservación y contiene la función de activación AF-1, que tiene la función de activación transcripcional y es también la razón principal de la sensibilidad endocrina de ER α .

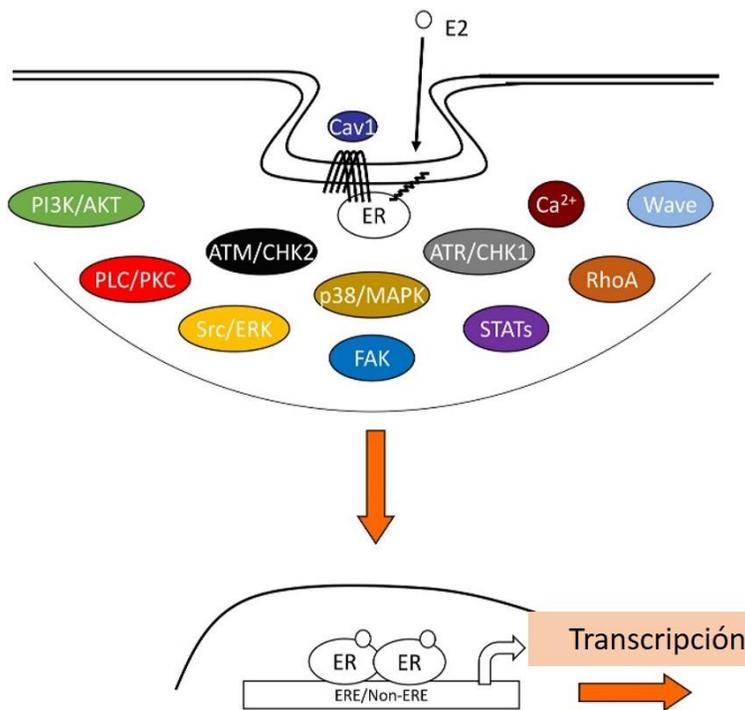


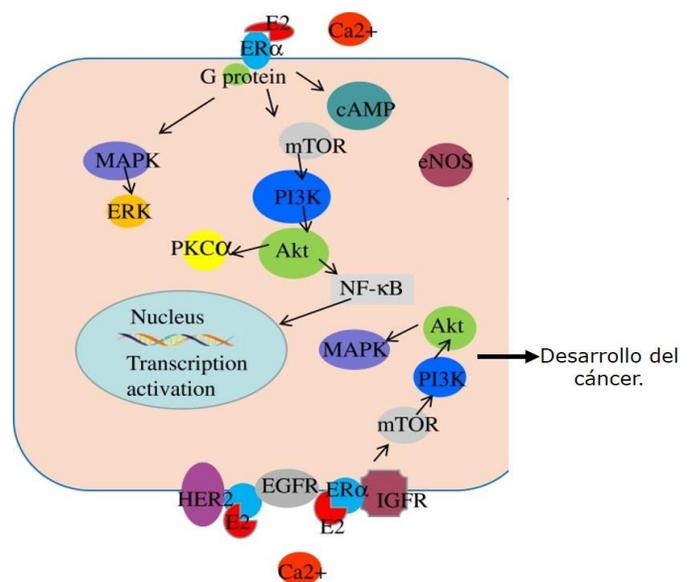
Figura 14. ER nucleares. Los receptores de estrógeno ER α y ER β son miembros de la familia de receptores hormonales nucleares y actúan como factores transcripcionales inducibles por ligando (Modificado de Acconcia et al., 2021).

El descubrimiento del Er β se remonta a unos años después del descubrimiento de ER α , la expresión generalizada de ER β se detecta no solo en las células luminales y mioepiteliales de la mama normal, también en el tejido adiposo subcutáneo, en los tejidos de la próstata, los testículos, el útero, los ovarios y el cerebro. Sin embargo, la importancia de la expresión de ER β y su papel potencial en el desarrollo mamario normal y el cáncer de mama siguen siendo controvertidos, escapando del alcance de este trabajo. Hoy en día se conoce que la alta expresión de ER β es un marcador de pronóstico favorable en el cáncer de mama, especialmente en pacientes que reciben quimioterapia. Además, la señalización de Er β sigue siendo muy compleja y multifacética, algunos estudios encontrados en la literatura incluso indican que ER β puede actuar como un supresor de tumores. Indudablemente la expresión de ER α y ER β en la mama normal respaldan una correlación directa entre la expresión nuclear de los ER y la naturaleza proliferativa de la mama. Los niveles relativos de ER β y ER α en el cáncer de mama están relacionados con las actividades de múltiples vías de señalización responsables de la proliferación celular y la respuesta a la terapia endocrina (Zhou & Liu, 2020).

Por otra parte, el cáncer de mama ER+ tiene un buen pronóstico, debido principalmente a la terapia endocrina. Sin embargo, la resistencia endocrina es parcialmente responsable de la recaída del paciente; la mutación del ER α juega un papel importante en la resistencia endocrina. La modificación del ER α frecuentemente da como resultado cambios en la actividad de ER α y variaciones en la expresión y función de las proteínas, lo que conduce a la proliferación de células cancerosas. El ER α regula la expresión de sus genes blanco mediante la participación de sus coactivadores. En presencia de E2, los coactivadores se reclutan al ER α y posteriormente activan factores de transcripción, que contribuyen a la transcripción de genes blanco (**Figura 14**). (Liu et al., 2020).

La activación del ER α causa cambios en la expresión de componentes de la vía de señalización de la PI3K / AKT, lo que da como resultado la apoptosis celular. En la membrana, el ER α está asociado a proteínas G, transmitiendo señales desde el exterior al interior de la célula. Las vías de señalización incluida la señalización del monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), PI3K / AKT y óxido nítrico sintasa endotelial, se activan después de recibir señales. Como resultado, los niveles de AMPc aumentan y la movilización de Ca²⁺ aumenta rápidamente en presencia de estradiol; esto contribuye a la activación C-terminal de ER α (**Figura 15**).

Figura 15. Vías de señalización en las que participa el ER extranuclear. En el cáncer de mama ER+, el estradiol activa la vía de señalización PI3K / AKT / mTOR al asociarse con el ER α extranuclear, lo que da como resultado la resistencia a los fármacos y la transición epitelial a mesenquimal (EMT). Además, la activación de ER α da como resultado un aumento de la expresión de la vía de señalización PI3K / AKT / NF- κ B, lo que conduce a la invasión tumoral y la metástasis en el cáncer de mama (Modificado de Liu et al., 2020).



Evidencia emergente muestra que el ER α membranal activado por E2 interactúa con moléculas de señalización, incluidas PI3K, MAPK, AKT, p21ras y PKC, contribuyendo a la reacción de amplificación en cascada de moléculas de señalización. La activación del ER α conduce a la activación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), lo que resulta en la regulación positiva de la vía de señalización mTOR / PI3K / AKT / MAPK. En el cáncer de mama, la activación del ER α contribuye a la progresión del cáncer al unirse al IGF-IR, que posteriormente activa la vía de IGF. Además, la activación de ER α da como resultado un aumento de la expresión de la vía de señalización PI3K / AKT / NF- κ B, es lo que conduce a la invasión tumoral y la metástasis en el cáncer de mama. El ER α se expresa ampliamente en las células y tiene un papel fundamental en los cánceres dependientes de hormonas como los cánceres de mama, endometrio y ovario, donde contribuye a la progresión de la enfermedad principalmente regulando la vía de señalización de PI3K / AKT (Y. Liu et al., 2020).

4.1.2. Enzima Aromatasa.

La aromatasa (CYP19), es un miembro de la superfamilia de monooxigenasas del citocromo P450 (CYP). Es una enzima limitante que cataliza la biosíntesis de estrógenos a partir de andrógenos. La aromatasa humana es el producto del gen CYP19A1 en el cromosoma 15q21.1 y consta de un grupo hemo y una cadena polipeptídica de 503 residuos de aminoácidos que se pliegan para formar 12 hélices α (A – L) y 10 cadenas β (1–10), que se distribuyen en cuatro hojas, una principal y tres menores (Ghosh et al., 2009).

Esta enzima cataliza un paso clave en la biosíntesis de estrógenos, es decir, la aromatización de andrógenos como la androstenediona y la testosterona a estrona y 17 β -estradiol, respectivamente. Como en la mayoría de los CYP, CYP19A1 se puede unir a una variedad de compuestos de bajo peso molecular, pero tiene una especificidad catalítica alta hacia sustratos esteroideos debido a la distribución de los residuos polares y no polares dentro del sitio de unión. Como ya se ha descrito los

estrógenos, que pertenecen a la familia de las hormonas esteroides, se sintetizan a partir del colesterol, posteriormente se transportan al interior de las mitocondrias y se convierten en pregnenolona, el precursor de todas las hormonas esteroides, que luego se expone a un metabolismo extenso por la 17-hidroxilasa / 17,20-liasa enzima para dar androstenediona (ASD) (**Figura 16**). La ASD se convierte luego en los dos estrógenos más comunes en el cuerpo, estrona (E1) y estradiol (E2), por la acción de dos enzimas: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y aromatasa (CYP19A1).

La enzima aromatasa convierte los andrógenos en estrógenos en un proceso de tres pasos. El primer paso es una reacción de hidroxilación en el grupo metilo C19 que produce un 19-hidroxi andrógeno, que se hidroxila de nuevo en el segundo paso formando un intermedio de gema diol. El último paso, implica la aromatización del anillo A del esteroide. Si bien la mayoría de los P450 no son altamente selectivos en sustratos, es la especificidad androgénica característica la que distingue a la aromatasa (Caciolla et al., 2020). La estructura de esta enzima de la membrana del retículo endoplásmico ha permanecido desconocida durante décadas, aunque se han realizado varios estudios tratando de comprender los detalles de esta reacción y postulando diferentes rutas, el mecanismo subyacente aún no se ha dilucidado por completo. Su actividad es muy específica, siendo la única enzima en humanos capaz de catalizar la aromatización de andrógenos a estrógenos.

La sobreexpresión de aromatasa en el tejido tumoral juega un papel clave no solo en el desarrollo de cáncer de mama, también en el cáncer de endometrio y en la endometriosis con receptor de estrógenos positivo (Dijk et al., 2017). Hasta la fecha existen dos tipos de enfoques principales para el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y con ER+, el primero se basa en moléculas que actúan sobre los ERs modulando selectivamente su actividad y debido a que la reacción de aromatización catalizada por CYP19A1 limita la conversión de andrógenos en estrógenos, sirve como un objetivo ideal para el desarrollo de inhibidores selectivos y potentes que disminuyen los niveles de estradiol circulantes.

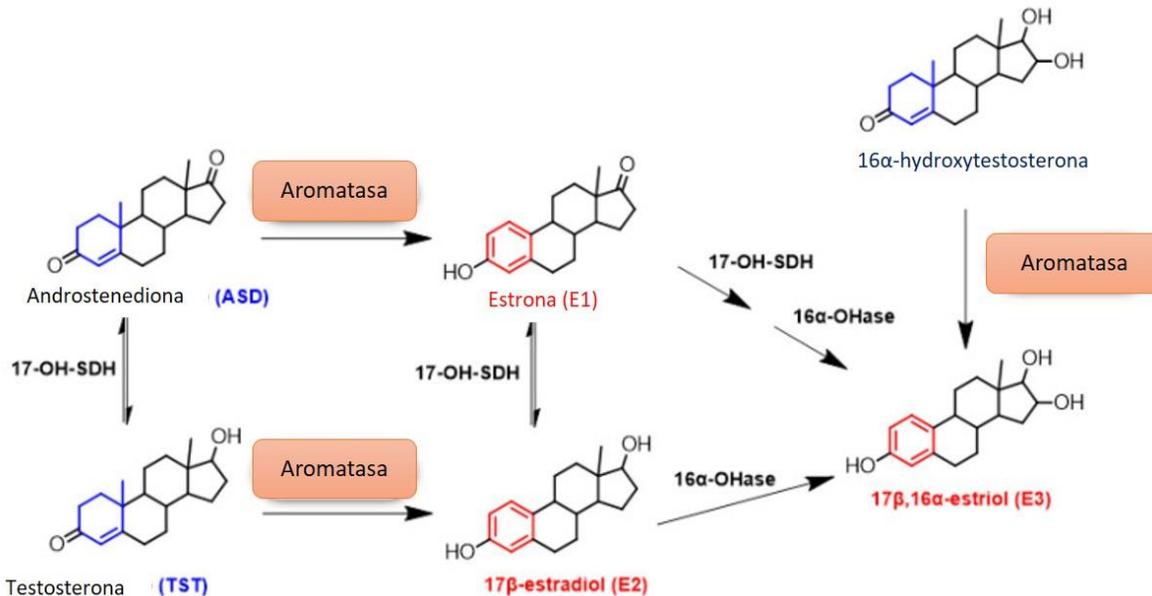


Figura 16. Biosíntesis de estrógenos. Se destaca el papel de la aromatasa humana. La aromatasa cataliza la conversión de la androstendiona (ASD), la testosterona (T) y 16 α -hidroxitestosterona en E1, E2, 17 β -estradiol y 16 α -estriol (E3), respectivamente. (Modificado de Caciolla et al., 2020).

4.2. Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM)

La terapia más utilizada para el cáncer de mama ERE+ son los moduladores selectivos del receptor de estrógenos α (SERM). Los SERM se unen de manera competitiva al ER α y alteran las acciones biológicas del complejo ER al cambiar su conformación. Desde su introducción en 1970, se ha demostrado que el tamoxifeno reduce el riesgo de recurrencia del cáncer de mama y la mortalidad en más del 30% (Bodai & Tuso, 2015). El tamoxifeno fue el primer SERM en la práctica clínica y se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana y tardía durante décadas (**Figura 17**). Una revisión de 86 ensayos clínicos en los que participaron más de 5000 pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con tamoxifeno concluyó una tasa de respuesta general del 34% con un 19% adicional de pacientes que lograron una enfermedad estable durante al menos 6 meses (Rugo et al., 2017). Tanto pacientes premenopáusicas como las posmenopáusicas se pueden tratar con tamoxifeno,

también está aprobado como el primer agente quimiopreventivo para reducir la incidencia en mujeres de alto riesgo de padecer cáncer de mama.

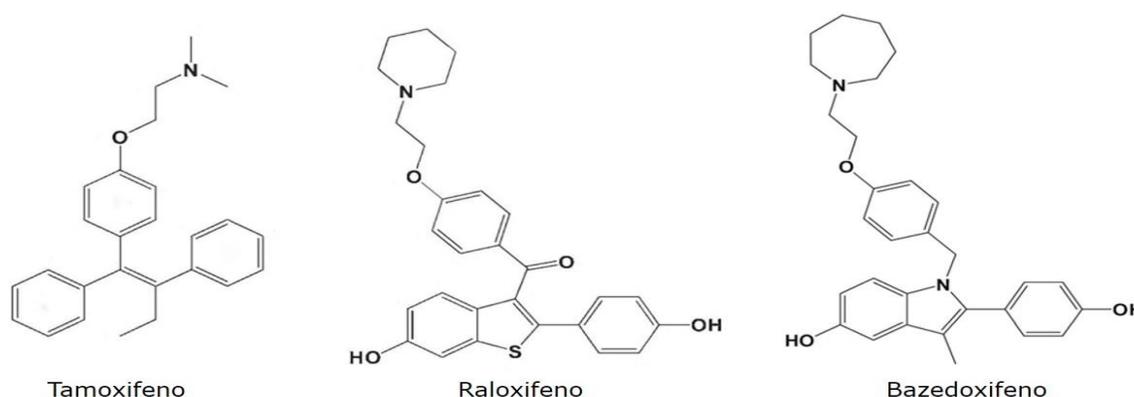


Figura 17. Estructuras químicas de tres SERM: tamoxifeno, raloxifeno y bazedoxifeno. La aplicación clínica de la terapia antihormonal adyuvante a largo plazo para el cáncer de mama ha mejorado significativamente la supervivencia del cáncer de mama (Modificado de Fan & Jordan, 2014).

A finales de 1990, se propuso que los SERM podrían usarse en mujeres posmenopáusicas para prevenir el cáncer de mama, tratar la osteoporosis y retrasar el desarrollo de la aterosclerosis. También fue durante ese tiempo que se confirmó que a pesar de que el tamoxifeno es un antagonista del $ER\alpha$ en la mama, tiene efectos agonistas estimulando el crecimiento de tumores endometriales. Posteriores ensayos clínicos de tamoxifeno informaron un mayor riesgo de cáncer de endometrio, además de aportar evidencia de que los efectos del tamoxifeno eran específicos de tejido y no meramente específicos de especie. De forma similar, se encontró que el raloxifeno que se utiliza principalmente para tratar la osteoporosis posmenopáusica tiene efecto agonista en los huesos y efectos antagonistas del $ER\alpha$ en la mama. Para aclarar que fármacos como el raloxifeno y el tamoxifeno tenían actividad antagonista de estrógenos en algunos tejidos y actividad agonista de estrógenos en otros, se introdujo el término SERM que se aceptó ampliamente (Pickar et al., 2018). El raloxifeno es tan eficaz como el tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, pero con menos efectos

secundarios. El SERM de tercera generación, bazedoxifeno, administrado con estrógenos conjugados, representa una alternativa prometedora a la terapia hormonal para la prevención de la osteoporosis y el tratamiento de los síntomas posmenopáusicos en mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas (Fan & Jordan, 2014).

Los SERM disponibles en la actualidad tienen cada uno su propio perfil de efectos dependientes del tejido, que típicamente incluye actividad antagonista del estradiol en la mama y actividad agonista del estradiol en el hueso, pero efectos variables en el endometrio (**Tabla 9**).

Tabla 9. Efectos agonistas y antagonistas de los SERMs sobre el endometrio, la mama y los huesos, y efectos sobre los síntomas vasomotores (Modificado de Pickar et al., 2018).

SERM	Endometrio	mama	Hueso	VMS
Clomifeno	Antagonista	Antagonista	Agonista	Incrementar
Tamoxifeno	Agonista	Antagonista	Agonista	Incrementar
Raloxifeno	Neutral	Antagonista	Agonista	Incrementar
Bazedoxifeno	Antagonista	Antagonista	Agonista	Incrementar
Ospemifeno	Mixto	Antagonista	Agonista	Incrementar
Toremifeno	Neutral	Antagonista	Agonista	Incrementar
Lasofoxifeno	Mixto	Antagonista	Agonista	Incrementar
Ormeloxifeno	Mixto débil	Antagonista	Agonista	No reportado
*(VMS) Síntomas vasomotores.				

Existen problemas asociados con los SERM actuales, podemos encontrar tres tipos de resistencia a los SERM según el mecanismo: resistencia metabólica, resistencia intrínseca y resistencia adquirida. La resistencia metabólica al tamoxifeno está relacionada principalmente con CYP2D6, un producto enzimático que metaboliza el tamoxifeno en sus formas activas 4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno. El CYP2D6 es genéticamente polimórfico y del 5 al 8% de los sujetos caucásicos son “metabolizadores lentos”, por lo que es menos probable que se beneficien del tratamiento con tamoxifeno ya que, además, del genotipo de CYP2D6, es

importante considerar que otros fármacos pueden interactuar con el sistema enzimático y bloquear la activación metabólica del tamoxifeno (Weinshilboum, 2008).

Desafortunadamente, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que se utilizan para aliviar los efectos secundarios menopáusicos del tamoxifeno también son metabolizados por el CYP2D6 y bloquean la activación metabólica del tamoxifeno. Por tanto, la elección adecuada del ISRS es importante para no alterar el metabolismo del tamoxifeno. En lo que se refiere a la resistencia intrínseca, aproximadamente el 30% de las pacientes con cáncer de mama ER+ no responden al tamoxifeno. Este tipo de resistencia también se conoce como resistencia "*de novo*". Estudios clínicos demostraron que solo el 40% de las pacientes con cánceres de mama ER+, PR- responden al tratamiento antiestrógeno (tamoxifeno o ablación endocrina) en comparación con la tasa de respuesta del 80% en pacientes ER+ y PR+. La señalización de actores de crecimiento, especialmente a través de la vía del EGF, se ha estudiado ampliamente en las últimas dos décadas y se ha relacionado con la resistencia a los SERM.

La sobreexpresión de HER2 se ha relacionado clínicamente con una menor respuesta a las terapias endocrinas y un peor pronóstico, al igual que la sobreexpresión de EGFR. Diferentes miembros de la familia ErbB pueden formar heterodímeros y activar múltiples vías de señalización, incluidas PI3K / Akt y MAPK. Los principales mecanismos moleculares que conducen a la resistencia a los SERM se pueden resumir de la siguiente manera:

- La activación de la cascada de cinasas río abajo da como resultado la fosforilación de ER en residuos clave (Ser106 / 107, 118, 167, 305 y Thr 311) que activa la transcripción en un ligando de manera independiente.
- La fosforilación puede cambiar la unión del ER con ligandos, DNA y corre reguladores, lo que en última instancia puede alterar la actividad de los SERM. Un estudio reciente mostró que la fosforilación de ER en Ser305 alteró la orientación entre el C-terminal de ER y SRC-1 que condujo al reclutamiento

de coactivadores de la transcripción mediada por el ER incluso en presencia de tamoxifeno.

- La fosforilación de los correguladores del ER es igualmente importante que la fosforilación del propio ER, ya que los coactivadores fosforilados tienen una mayor actividad en presencia de SERMs. La fosforilación de correpresores como SMRT se asocia con la exportación nuclear del correpresor y la función supresora transcripcional alterada. Aparte de mejorar la actividad transcripcional del ER por fosforilación, la sobreexpresión de EGFR o HER2 aumenta las acciones no genómicas del ER, y los SERM pueden actuar ahora como agonistas de estrógenos a través de los efectos de membrana del ER.

Las pacientes con cáncer de mama que inicialmente responden al tamoxifeno desarrollan más tarde una “resistencia adquirida” que se caracteriza por el crecimiento estimulado por el tamoxifeno. El tamoxifeno inicialmente inhibe el crecimiento tumoral estimulado por estrógenos, pero finalmente algunos tumores comienzan a crecer durante el tratamiento con tamoxifeno. Estos tumores ahora crecen en respuesta al estrógeno o al tamoxifeno y dejan de crecer sin tratamiento o durante el tratamiento con fulvestrant. En estudios clínicos, sólo el 17-28% de los pacientes con resistencia adquirida al tamoxifeno tienen una pérdida de la función del ER y es más probable que la resistencia adquirida se asocie con la estimulación de otras vías de crecimiento / supervivencia (Peng et al., 2009).

Aunque no se clasifican como SERMS, dos compuestos adicionales, fulvestrant y tibolona, tienen mecanismos que involucran efectos selectivos en el ER. La tibolona, a veces referida como un regulador selectivo de la actividad estrogénica del tejido (STEAR), es estructuralmente diferente de los SERM, pero tiene efectos selectivos del tejido mediados por interacciones con los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos, así como la regulación de las enzimas involucradas en el metabolismo de los estrógenos. A diferencia de los SERM, la tibolona es eficaz para tratar los síntomas vasomotores (VMS). La tibolona tiene efectos estrogénicos en los huesos que son mayores que los del raloxifeno en mujeres posmenopáusicas (Pickar et al., 2018). Se ha descubierto que el fulvestrant es un antagonista puro de

ambos ERs. El fulvestrant está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el tratamiento del cáncer de mama metastásico ER+. El fulvestrant bloquea la dimerización del ER y la unión al DNA, inhibe la captación nuclear, aumenta la renovación y degradación del ER disminuyendo la señalización independiente de estrógenos (Rugo et al., 2017). Debido a este mecanismo, a veces se le conoce como un degradador selectivo del receptor de estrógenos (SERD) y es el único SERD aprobado por la FDA.

4.3. Inhibidores selectivos de la aromatasa.

Los AI se consideran una estrategia terapéutica estándar para combatir el cáncer de mama ER+ en mujeres posmenopáusicas. El descubrimiento de los AI se inició a principios de los 1980 y ha continuado durante las últimas 4 décadas, (**Figura 18**) (Adhikari et al., 2020). Casi al mismo tiempo que se estaban desarrollando los inhibidores selectivos de la aromatasa, se descubrió que la aminoglutetimida, un fármaco que se utilizó inicialmente como fármaco antiepiléptico, suprime la producción de esteroides suprarrenales al inhibir múltiples enzimas del citocromo P450. Dado que la adrenalectomía también se ha utilizado para tratar el cáncer de mama, Richard Santen y sus colegas comenzaron a utilizar aminoglutetimida como adrenalectomía "médica" para el cáncer de mama. Sin embargo, debido a su inhibición del CYP11, también fue necesario administrar el reemplazo de cortisol en combinación con aminoglutetimida. Por esta razón y por una serie de efectos secundarios importantes, el uso de aminoglutetimida para tratar el cáncer de mama no fue tan utilizado (Chumsri et al., 2011).

Swarzel y *col.*, utilizando el ensayo del microsoma placentario humano desarrollado por Ryan en Harvard, informó posteriormente que descubrió varios compuestos esteroides que inhibían la aromatasa y el formestano era de los más potentes. La principal ventaja del formestano, en comparación con la aminoglutetimida, es que el formestano (4-hidroxi-4-androsteno-3,17-diona) se une de forma irreversible a la enzima aromatasa provocando la inactivación, este inhibidor suicida de la aromatasa CYP19 requiere la resíntesis de la enzima si se quiere reactivar la

biosíntesis de estrógenos (Abderrahman & Jordan, 2018b). Fue uno de los IA de segunda generación más prometedor y que se sometió a múltiples ensayos clínicos.

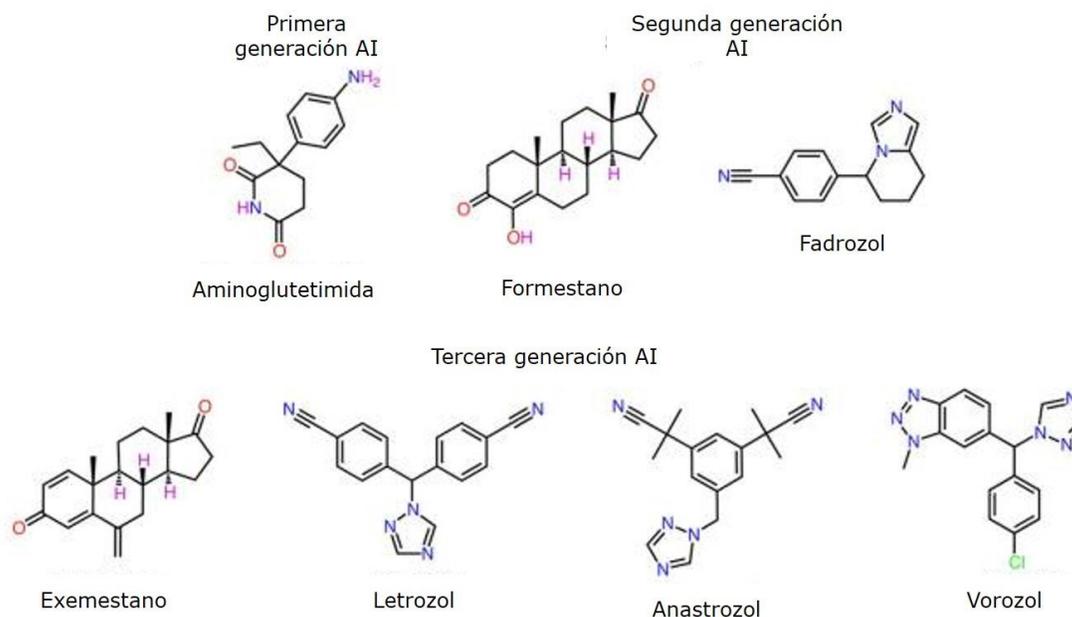


Figura 18. Inhibidores de la aromatasa (AI). Se muestran las estructuras químicas de AI conocidos. Hoy en día, los AI constituyen los fármacos de primera línea para el cáncer de mama ER+ en mujeres posmenopáusicas. (Modificado de Ghosh et al., 2016).

También fue el primer inhibidor esteroideo eficaz de aromatasa con efectos secundarios limitados, pero nunca fue aprobado para uso clínico en los EE. UU. Fadrozol, el IA prominente de segunda generación, fue más potente y específico que aminoglutetimida no esteroideo. Es un IA competitivo y reversible, que tiene efectos inhibidores débiles sobre el citocromo P450. También se sometió a múltiples ensayos clínicos en los EE. UU., entre otros países. Aunque aprobado en Japón para el tratamiento del cáncer de mama posmenopáusico dependiente de estrógenos, Fadrozol nunca se convirtió en un fármaco en los EE. UU. (**Figura 18**) (Ghosh et al., 2016).

La mayoría de los AI son de naturaleza no esteroidea y se derivan de moléculas similares a aminoglutetimida, derivados de imidazol / triazol o análogos de flavonoides. Ellos actúan por medio de la inhibición competitiva y reversible (tipo I)

o inhibición cuasi irreversible por coordinación con el hierro hemo (tipo II) (**Tabla 10**).

Tabla 10. Clasificación de los inhibidores de aromatasa.

Generaciones	Inhibidores tipo 1.	Inhibidores tipo 2.
Inhibidor inespecífico.		Aminoglutemida
Inhibidores selectivos que no se encuentran actualmente en uso clínico.	Formestano	Fadrozol Rogletimida Vorzol
Inhibidores orales selectivos actualmente en uso clínico.	Exemestano	Anastrozol Letrozol

Algunos AI tienen la estructura de un esteroide similar al sustrato de la aromatasa, la androstenediona. Este subtipo de AI denominado inhibidor de tipo I, se une al sitio de unión de la enzima aromatasa. Después de unirse, se convierten en un intermedio reactivo que se une covalentemente a la enzima causando una inhibición irreversible. Estos inhibidores también se conocen como "inhibidores suicidas" porque la enzima es inactivada por su propia función, este subtipo de AI incluye a formestano y exemestano. Los inhibidores de tipo II o AI no esteroides, se unen de forma no covalente al grupo hemo de la enzima aromatasa y evitan la unión de los andrógenos saturando el sitio de unión. A diferencia de los inhibidores esteroides, la inhibición por este tipo de AI es reversible por los andrógenos. Este subtipo incluye fadrozol, vorzol, rogletimida, letrozol y anastrozol (Chumsri et al., 2011).

Anastrozol, letrozol y exemestano son los tres AI que recibieron la aprobación de la FDA y que se usan actualmente para el cáncer de mama dependiente de estrógenos. A diferencia de sus predecesores, todos estos inhibidores de tercera generación tienen una alta selectividad para la enzima aromatasa y una baja reactividad cruzada con otros blancos. También es importante mencionar el hecho de que los tres AI han mostrado una mayor eficacia en los principales ensayos clínicos en comparación directa con el antagonista del receptor de estrógenos tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama posmenopáusico dependiente de estrógenos. Los efectos negativos de los AI de tercera generación incluyen la

pérdida corporal total de estrógenos, dolor en las articulaciones, osteoporosis y baja densidad mineral ósea. Los AI también se han utilizado para los tratamientos de la endometriosis y de cánceres de ovario y de pulmón. Estos AI tienen altas afinidades por la aromatasa, pero también muestran cierta reactividad cruzada con otros P450. CYP1A2, CYP2C9 y CYP3A4 son inhibidos por anastrozol; CYP2A6 y CYP2C19 son inhibidos por letrozol. A pesar de la alta eficacia, algunos pacientes pueden no responder a los AI, lo que se conoce como resistencia a los AI (Ghosh et al., 2016). Los enfoques racionales, empleando técnicas computacionales como acoplamiento molecular realizando el diseño guiado por la estructura de las AI de próxima generación, podrían minimizar los efectos no específicos y adversos.

4.4. Consideraciones para su uso, esquema terapéutico.

Con el objeto de determinar la terapia endocrina adyuvante, neoadyuvante y metastásico óptima según sea el caso, el oncólogo clínico deberá contar con una información completa de las características del tumor. En particular, la expresión o no de los blancos terapéuticos (receptores hormonales y el HER-2 neu) tiene importancia trascendental para brindar el mejor tratamiento individualizado. La elección de la terapia endocrina para los cánceres con receptores hormonales positivos es una consideración importante independientemente del estado menopáusico, particularmente dada la posibilidad de recurrencia tardía con este subtipo de cáncer de mama. El tamoxifeno se ha utilizado durante mucho tiempo en mujeres premenopáusicas. Los AI no se utilizan como agentes únicos para quienes tienen la función ovárica intacta, aunque pueden combinarse eficazmente con la supresión de la función ovárica (OFS) o la ablación para los candidatos adecuados.

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Este grupo comprende los carcinomas mamarios en estadio III. No obstante, para fines de tratamiento se agregan también ciertos casos en etapas II A/B, T2-3 N0 M0, y T1-2 N1 M0. Definición de menopausia: pacientes con ooforectomía bilateral, edad ≥ 60 años, edad ≤ 60 años y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de quimioterapia,

tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y niveles de hormona folículo-estimulante (FSH) y estradiol en rangos de posmenopausia. En caso de estar bajo tratamiento con tamoxifeno y tener edad ≤ 60 años, son necesarios niveles de FSH y estradiol sérico en valores de posmenopausia. En las mujeres que al inicio de la quimioterapia sean premenopáusicas, la amenorrea no es indicador del estado de menopausia, por lo que se aconseja efectuar mediciones seriales de estos niveles hormonales previos a la indicación de inhibidores de aromatasa (Cárdenas-Sánchez et al., 2019).

4.4.1. Terapia endocrina adyuvante para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama ER+.

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un manejo quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global. El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia \pm quimioterapia \pm trastuzumab) deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico debido al grado de actualización necesario y a las complicaciones y toxicidades que pueden relacionarse con el mismo (Cárdenas-Sánchez et al., 2019).

El enfoque del tratamiento inicial para mujeres premenopáusicas con cáncer de mama no metastásico con ¿ER+? es el siguiente:

Para mujeres con cáncer de mama de alto riesgo, se sugiere la supresión de la función ovárica (OFS) más un AI o tamoxifeno. Si bien no existen criterios formales para definir dicho riesgo, una definición razonable incluiría pacientes en los que está indicada la quimioterapia (p. Ej., Pacientes con presencia de ganglios linfáticos patológicamente afectados, tumor de gran tamaño, alto riesgo de recurrencia según un ensayo genómico u otras características de alto riesgo). Además, se considera que las mujeres a una edad más joven (es decir, ≤ 35 años) tienen un mayor riesgo de recurrencia.

Para mujeres con cáncer de mama de bajo riesgo, se sugiere tamoxifeno (20 mg/día) como terapia de agente único en lugar de OFS más terapia endocrina. Por lo general, el cáncer de mama de bajo riesgo se presenta en mujeres mayores de 35 años que no tienen indicaciones de quimioterapia. Sin embargo, algunas mujeres que priorizan minimizar el riesgo de recurrencia sobre los efectos secundarios pueden optar razonablemente por OFS más un AI o tamoxifeno. Está contraindicado el uso de un agente único de un AI como tratamiento contra el cáncer de mama en mujeres con función ovárica intacta.

Las toxicidades de la OFS con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas incluyen síntomas musculoesqueléticos, sofocos y pérdida de densidad mineral ósea. La combinación de OFS con tamoxifeno o un AI suele producir una toxicidad mayor que el tamoxifeno solo. La duración mínima del tratamiento con terapia endocrina es de 5 años, aunque el tratamiento prolongado a 10 años es apropiado en mujeres con enfermedad de mayor riesgo, así como en algunas mujeres con enfermedad de menor riesgo que prefieren minimizar los riesgos de recurrencia, a pesar del aumento de la toxicidad. El enfoque de la duración de la terapia endocrina en mujeres premenopáusicas se extrapola del contexto posmenopáusico. Existe una alta frecuencia de anomalías congénitas asociadas con el tamoxifeno si se toma durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz mientras toman tamoxifeno. Las mujeres que quedan embarazadas mientras toman tamoxifeno deben suspenderlo durante el embarazo. Una vez finalizado el tratamiento con tamoxifeno, dada la farmacocinética del fármaco, se recomienda a las mujeres que esperen al menos dos meses después de suspender el tamoxifeno antes de intentar el embarazo (Claudine, 2020).

En el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama se prefiere un AI en lugar de tamoxifeno, el apoyo para el uso de AI en estos entornos proviene de numerosos ensayos aleatorizados y metanálisis. Un metanálisis por intención de tratar en 2015 que utilizó datos de pacientes individuales de casi 32000 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER+ que participaron en ensayos clínicos

compararon IA con tamoxifeno y evaluó los resultados del cáncer de mama en las siguientes cohortes:

AI versus tamoxifeno: en los ensayos en los que las mujeres (n = 9885) fueron asignadas al azar a un tratamiento con un ciclo de cinco años de AI o tamoxifeno, el tratamiento con AI resultó en la reducción de la recurrencia del cáncer de mama, particularmente durante los años 0 a 1 (riesgo relativo [RR] 0,64; IC del 95%: 0,52 a 0,78) y los años 2 a 4 (RR 0,80; IC del 95%: 0,68 a 0,93). No hubo más impacto en las tasas de recurrencia después del período de tratamiento de 5 años.

Menor mortalidad por cáncer de mama a los 10 años (RR 0,85; IC del 95%: 0,75 a 0,96).

Tamoxifeno solo versus un ciclo corto de tamoxifeno seguido de un AI: en los ensayos donde las mujeres (n = 11,798) fueron asignadas al azar a un ciclo continuo de tamoxifeno de cinco años versus dos o tres años de tamoxifeno seguido de un AI durante cinco años en total terapia endocrina, el cambio a un AI resultó en la reducción de la recurrencia del cáncer de mama durante los años 2 a 4 (RR 0,56; IC del 95%: 0,46 a 0,67), sin efectos adicionales sobre la recidiva más allá del período de tratamiento. Menos muertes por cáncer de mama (RR 0,84; IC del 95%: 0,72-0,96).

AI solo versus un ciclo corto de tamoxifeno seguido de un AI: En los ensayos en los que las mujeres (n = 12,799) fueron asignadas al azar a cinco años de un AI versus dos o tres años de tamoxifeno seguido de un AI durante cinco años de terapia endocrina total, el tratamiento con un AI solo resultó en tasas de recurrencia más bajas durante los años 0 a 1, antes de que ocurriera el cambio (RR 0,74; IC del 95%: 0,62 a 0,89).

Tasas de recurrencia similares durante los años 2 a 4, cuando ambos grupos fueron tratados con un AI (RR 0,99; IC del 95%: 0,85 a 1,15), y más allá del año 5.

Una tendencia hacia la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, que no alcanzó significación estadística (RR 0,89; IC del 95%: 0,78-1,03).

AI solo versus ciclo corto de AI seguido de tamoxifeno: el ensayo BIG 1-98 asignó al azar a más de 8000 mujeres a cinco años de monoterapia con tamoxifeno o letrozol, o tratamiento secuencial con dos años de uno de estos fármacos

seguidos de tres años del otro. Si bien los resultados del cáncer de mama fueron mejores para el letrozol en comparación con la monoterapia con tamoxifeno, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia general entre las terapias secuenciales y la monoterapia con letrozol. Además, la eficacia de la monoterapia con letrozol frente a tamoxifeno para el cáncer de mama contralateral varió con el tiempo (cocientes de riesgo [RH] de 0 a 5, 5 a 10 y > 10 años, 0,62, 0,47 y 1,35, respectivamente).

Estos datos son consistentes con la observación de que el mayor riesgo de recurrencia se da durante los primeros años después del diagnóstico inicial, y que la estrategia de tratamiento más eficaz, la inhibición de la aromatasa, es preferible al tamoxifeno durante ese tiempo. Sin embargo, una vez que los pacientes han permanecido libres de la enfermedad durante algunos años, el cambio a tamoxifeno es igualmente eficaz que la continuación del tratamiento con AI, y puede haber un efecto de arrastre más prolongado con el tamoxifeno que con un AI en términos de protección contra el cáncer de mama contralateral. Por lo tanto, un AI es el tratamiento adyuvante preferido en mujeres posmenopáusicas, aunque el tamoxifeno es una alternativa aceptable para las mujeres intolerantes a los AI (Pritchard I, 2020) .

Los medicamentos de esta clase, con la dosis habitual, incluyen:

- Anastrozol (1 mg al día)
- Letrozol (2,5 mg al día)
- Exemestano (25 mg al día)

4.4.2. Terapia endocrina neoadyuvante para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama ER+.

La hormonoterapia neoadyuvante está recomendada en mujeres posmenopáusicas con ER+ y etapas II-III o en pacientes en quienes la toxicidad de la quimioterapia no sea aceptable o que padecen múltiples comorbilidades. El objetivo es incrementar

la posibilidad de resección del tumor y/o de cirugía conservadora. El tratamiento recomendado es de 4 a 6 meses, seguido del tratamiento quirúrgico local. Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante conforme a la respuesta patológica y las condiciones de la paciente (Cárdenas-Sánchez et al., 2019).

En mujeres posmenopáusicas estudios disponibles sugieren que el tratamiento con terapia endocrina se asocia con tasas de respuesta y tasas de cirugía conservadora de mama similares a la quimioterapia neoadyuvante con menor toxicidad, aunque los datos de supervivencia con terapia endocrina neoadyuvante aún no están disponibles. GEICAM realizó un ensayo donde incluyó a 95 pacientes con cáncer de mama ER+ y HER2 -, 54 de los cuales eran posmenopáusicas. A las pacientes posmenopáusicas se les asignó un tratamiento con cuatro ciclos de ciclofosfamida cada tres semanas seguidos de cuatro ciclos de docetaxel cada tres semanas frente a 24 semanas de exemestano. Entre las pacientes posmenopáusicas, la tasa de respuesta a la quimioterapia fue del 57% frente al 52% entre las que recibieron terapia hormonal, una diferencia que no fue estadísticamente significativa.

En el metanálisis de un ensayo de fase II se comparó la quimioterapia versus la terapia endocrina en el se asignó aleatoriamente a 239 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER+ en estadio II a III, el tratamiento neoadyuvante con un AI (ya sea exemestano o anastrozol) durante tres meses versus quimioterapia (cuatro ciclos de doxorubicina y paclitaxel cada 21 días). Los principales resultados fueron los siguientes:

No hubo diferencias en las tasas de respuesta general entre exemestano, anastrozol o quimioterapia (67%, 62% y 63% respectivamente). En comparación con la quimioterapia, el tratamiento con AI neoadyuvante dio como resultado una mediana de tiempo similar hasta la respuesta clínica (57 frente a 51 días) y una tasa similar de respuesta patológica completa (Pcr) (3 vs 6) %. Hubo una tendencia a tasas más altas de cirugía conservadora de mama después de la terapia endocrina neoadyuvante 33% versus la quimioterapia neoadyuvante 24%.

El seguimiento a los 34 meses sugiere que no hubo diferencias en las tasas de recurrencia local (3.3% y 3.4% entre los pacientes que recibieron terapia endocrina y quimioterapia, respectivamente).

Los eventos adversos comúnmente reportados fueron mayores entre los pacientes que recibieron quimioterapia, incluyendo neutropenia de grado 2 a 4 (43%), neuropatía de grado 2 (30%) y alopecia (79%). Si bien estos efectos adversos no se observaron entre las pacientes que recibieron terapia endocrina, las tasas de sofocos, fatiga y sangrado vaginal fueron más altas en este último grupo.

4.4.3. Terapia endocrina para cáncer de mama metastásico mujeres con receptor hormonal positivo (RH+).

El cáncer de mama metastásico (MBC por sus siglas en inglés) es una enfermedad heterogénea, hasta el momento incurable, con manifestaciones clínicas variables y cuyo tratamiento depende del sitio y el número de las metástasis, las características de la paciente, el fenotipo tumoral y la sensibilidad o la resistencia a los tratamientos médicos oncológicos previos (Cárdenas-Sánchez et al., 2019).

Las pacientes con MBC ER+ a menudo responden a la terapia endocrina sola o en combinación con agentes dirigidos, reduciendo la carga tumoral, efectos secundarios y toxicidades en comparación con la quimioterapia. Lamentablemente pocas o ninguna de las pacientes con MBC se curarán y el objetivo de la terapia es principalmente paliativo. Con el surgimiento y disponibilidad de agentes nuevos las opciones para terapia endocrina se han expandido en las últimas dos décadas. Aunque la terapia hormonal ha sido un estándar de atención durante muchas décadas, el tratamiento debe individualizarse según la biología del tumor y la extensión de la enfermedad. Las mujeres mayores tienen tasas de supervivencia más bajas que las mujeres más jóvenes. Los factores que intervienen en esto son múltiples. La quimioterapia en combinación con la terapia hormonal no debe suspenderse tomando como fundamento la edad avanzada. Cualquier decisión sobre el tratamiento en mujeres mayores debe individualizarse, ponderando los posibles beneficios y riesgos (Kimmick & MD, 2019).

La terapia endocrina se ha asociado con beneficios clínicos significativos en la mayoría de los pacientes con enfermedad MBC ER+, las guías internacionales recomiendan la terapia endocrina como la estrategia de tratamiento principal para esta enfermedad. En general, la terapia de primera línea para MBC ER+ debe ser un IA, combinado con supresión ovárica en mujeres premenopáusicas. El tamoxifeno se puede considerar en mujeres premenopáusicas con una extensión limitada de la enfermedad, donde la supresión ovárica después del diagnóstico de MBC no es factible. Conforme a los datos de FALCON, los pacientes con MBC ER+ sin exposición previa a ET y sin enfermedad visceral podrían considerarse para el tratamiento con fulvestrant, con IA utilizado en el entorno de segunda línea. El uso de terapias dirigidas debe incluir la consideración del tratamiento previo, los objetivos del tratamiento, la carga financiera y el alcance de la enfermedad. Ensayos aleatorizados de fase III que han evaluado agentes dirigidos combinados con terapia endocrina no han logrado identificar un subgrupo de pacientes con mayor o menor beneficio; todos los subgrupos de pacientes han mejorado la supervivencia libre de progresión (SLP) con la adición de un agente dirigido a la terapia endocrina. En el contexto de primera línea, dos inhibidores de CDK4 / CDK6 han demostrado una mejor SLP con una toxicidad moderada que se maneja con relativa facilidad mediante retrasos y reducciones de dosis. La activación de CDK4 / CDK6 por la ciclina D induce la fosforilación de Rb y la progresión del ciclo celular a la fase S. El bloqueo de la hiperfosforilación de Rb por los inhibidores de CDK4 / CDK6 conduce a la detención de G1 en las células de cáncer de mama luminal. Dentro de los inhibidores de cinasa dependientes de ciclina de CDK4/CDK6 se encuentran palbociclib, ribociclib y abemaciclib.

La mayoría de los pacientes con MBC ER+ deben considerarse para el tratamiento con terapia endocrina combinada y terapia dirigida, al menos en algún momento durante su curso de tratamiento. En el contexto de primera línea, la elección es un IA con un inhibidor de CDK4 / CDK6 versus fulvestrant solo en el subconjunto de pacientes sin exposición previa a terapia hormonal y sin evidencia de enfermedad visceral, este enfoque podría utilizarse en pacientes intolerantes a los IA. Después de la progresión con un IA, las siguientes opciones de tratamiento son fulvestrant

(con un inhibidor de CDK4 / CDK6 si no se usó anteriormente) o exemestano y everolimus. Everolimus es un inhibidor selectivo por vía oral del complejo mTOR que interfiere con la activación de la vía PI3K / Akt / mTOR y se ha demostrado que mejora la eficacia antitumoral cuando se combina con la terapia endocrina en pacientes con cáncer de mama avanzado (MBC). BOLERO-2, un estudio aleatorizado de fase III, comparó exemestano y everolimus con exemestano y placebo en 724 pacientes posmenopáusicas con MBC ER+ recurrente o progresiva mientras recibían un IA no esteroideo para MBC dentro de los 12 meses posteriores a la finalización del tratamiento adyuvante de IA no esteroideo. La adición de everolimus mejoró la mediana de la SLP de 3,2 meses a 7,8 meses (HR 0,45; IC del 95%: 0,38; 0,54; $p < 0,0001$) (Rugo et al., 2017).

Para los casos con HER-2 +, generalmente la quimioterapia más trastuzumab y pertuzumab es la terapia de primera línea preferida, la terapia endocrina se usa en combinación con anticuerpos como mantenimiento. Los pacientes con enfermedad limitada de los tejidos blandos o de los huesos, o aquellos que no toleran la quimioterapia, podrían considerarse como terapia de primera línea el uso de IA. (Kimmick & MD, 2019).

4.4.4. Supervivencia al cáncer de mama con mujeres con receptor de estrógenos positivo (ER+) asociado a la terapia hormonal.

Con los avances en la detección temprana y los tratamientos del cáncer, hay aproximadamente 32,6 millones de personas vivas en todo el mundo con antecedentes de cáncer (dentro de los cinco años posteriores al diagnóstico), a partir de 2012 (Ligibel et al., 2020). Las mejoras en la terapia sistémica, la terapia endocrina, la quimioterapia y los agentes dirigidos, han mejorado significativamente la supervivencia a largo plazo y han disminuido las tasas de recurrencia para todos los subtipos de cáncer de mama temprano.

El Grupo Colaborativo de Ensayos de Cáncer de Mama Temprano (EBCTG) ha demostrado en su análisis de seguimiento a largo plazo que 5 años de tamoxifeno adyuvante en comparación con ninguna terapia endocrina reduce a la mitad el

riesgo de recurrencia así como la posibilidad de morir por cáncer de mama en aproximadamente un tercio. Recientemente, en un metanálisis de más de 30 000 mujeres tratadas en un ensayo aleatorizado que compara los AI con el tamoxifeno, demostraron una reducción proporcional adicional del 30% en la recurrencia lograda con los AI en comparación con el tamoxifeno y una reducción del 15% en la mortalidad por cáncer de mama. Los tumores luminales B se consideran un fenotipo más agresivo en comparación con los luminales A, con mayores tasas de recaída, los pacientes diagnosticados con tumores luminales A tienen las tasas más altas de supervivencia a los 10 años, en comparación con los subtipos luminal B, enriquecido en HER2 y de tipo basal. La recaída del cáncer de mama puede ocurrir en cualquier momento, incluso décadas después del diagnóstico original. Existen patrones más típicos para el momento de la recaída según el subtipo de cáncer de mama. Los cánceres de mama triple negativos y HER2 positivos tienden a recaer temprano, en los primeros años, mientras que el riesgo de cánceres de mama ER+ continúa hasta los 10 años e incluso más allá. Es este riesgo continuo el que se ha convertido en un foco principal de investigación para identificar a los pacientes con riesgo de recaída tardía, con el fin de adaptar mejor la terapia endocrina adyuvante por tiempo prolongado (Yeo, 2016).

Además del riesgo de recurrencia los pacientes que viven durante décadas después del cáncer experimentan los problemas del envejecimiento, que a menudo se ven agravados por las comorbilidades preexistentes (obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus), así como los efectos a largo plazo de haber tenido cáncer y efectos secundarios adicionales por el tratamiento de los más comunes están enfermedades cardiovasculares, decaimiento de la salud ósea, linfedema, riesgos tromboembólicos y fatiga, todos estos factores afectarán con toda seguridad la supervivencia libre de enfermedad y, en última instancia, la supervivencia general. Las enfermedades cardiovasculares, son la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres. El aumento de la edad, el consumo de alcohol, el exceso de peso corporal y los bajos niveles de actividad física son factores de riesgo comunes tanto para las enfermedades cardiovasculares como para el cáncer de mama. Además, algunos tratamientos para el cáncer de mama,

incluida la quimioterapia basada en antraciclinas, el trastuzumab, la radiación, la ooforectomía o las terapias médicas reductoras de estrógenos, incluidos los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas y los inhibidores de la aromatasa, pueden contribuir al riesgo cardiovascular a través de los efectos sobre el peso, el metabolismo de los lípidos y la presión arterial. El uso de inhibidores de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas se ha asociado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con el tamoxifeno, sin embargo, no se observa un aumento significativo del riesgo con 5 años de terapia con inhibidores de la aromatasa en comparación con placebo. Por otro lado, el uso prolongado de inhibidores de la aromatasa hasta por diez años puede aumentar moderadamente el riesgo de eventos cardiovasculares. El tamoxifeno, que tiene un efecto favorable sobre los perfiles de lípidos, se ha asociado con un riesgo reducido de eventos cardiovasculares. Sin embargo, el uso de tamoxifeno puede aumentar el riesgo de episodios tromboembólicos.

El linfedema es una complicación común del cáncer de mama y su tratamiento en el que la interrupción del drenaje linfático por cirugía axilar, radiación o por los ganglios linfáticos afectados por el cáncer da como resultado una acumulación excesiva de líquido intersticial e hinchazón de la extremidad afectada. Los factores de riesgo para desarrollar linfedema incluyen un índice de masa corporal más alto, infección posoperatoria, recepción de radiación y disección axilar. El conocimiento del riesgo de linfedema puede permitir una intervención temprana con fisioterapia y prendas de compresión que pueden ser más efectivas cuando se aplican antes de que los síntomas sean graves (Moore, 2020).

Otra de las consecuencias del tratamiento del cáncer de mama puede provocar síntomas musculoesqueléticos, incluidas artralgias, que es un trastorno de dolor articular asociado con el uso de AI. La prevalencia de artralgia en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama es del orden del 20% al 70%; una revisión sistemática reciente estimó que la prevalencia combinada de artralgia es del 50% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,40–0,52) en pacientes con cáncer de mama que reciben terapia con AI. La etiología y el mecanismo patológico de la artralgia no

se han aclarado, por lo que su tratamiento sigue sin estar claro (Kim et al., 2018). Algunos pacientes pueden experimentar menos síntomas al cambiar a un medicamento diferente de la misma clase (como de anastrozol a letrozol o exemestano) o una terapia endocrina diferente (como de un inhibidor de la aromatasa a tamoxifeno). A menudo, el dolor y la rigidez de las articulaciones debido a los inhibidores de la aromatasa mejoran con la actividad física. Existe evidencia de que una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia puede mejorar el dolor musculoesquelético y la calidad de vida en mujeres que toman inhibidores de la aromatasa (Moore, 2020).

Aunque las artralgiás son un efecto secundario importante de la terapia con AI, un efecto secundario importante desde el punto de vista clínico es el desarrollo de pérdida ósea. La osteopenia (una disminución del contenido de calcio óseo) y la osteoporosis (una disminución de la matriz ósea real) son efectos secundarios reconocidos de la terapia con AI. La osteoporosis es un trastorno esquelético, caracterizado por una masa ósea reducida y un deterioro de la microestructura del tejido óseo que predispone a las personas a un alto riesgo de fractura. La OMS definió la osteoporosis como una densidad mineral ósea de 2,5 o menos desviaciones estándar de la esperada de un individuo normal. Los bifosfonatos son el pilar para el tratamiento de la osteoporosis establecida. Los bifosfonatos son análogos sintéticos estables del pirofosfato y tienen una estructura que actúa como un gancho óseo (Kwan et al., 2016).

La fatiga relacionada con el cáncer se define como un cansancio físico, emocional y / o cognitivo persistente relacionado con el cáncer y / o tratamientos relacionados con el cáncer. Por lo general, es parte de un grupo de síntomas que incluyen ansiedad y depresión. La prevalencia de la fatiga relacionada con el cáncer es del 30% al 50% para las sobrevivientes de cáncer de mama en los primeros 5 años después de completar el tratamiento inicial. Es un síntoma angustiioso con un impacto significativo en las actividades diarias y la calidad de vida.

4.4.5. Recomendaciones de estilo de vida.

Los cambios en la dieta y el estilo de vida son un aspecto importante de vivir con y después del cáncer de mama. La influencia relativa de diferentes factores en el estilo de vida sobre el riesgo de cáncer de mama varía entre individuos. Sin embargo, los factores para los que existe mayor evidencia de modificación del riesgo son el mantenimiento de un peso saludable, la actividad física y no beber alcohol. Se ha sugerido que muchos otros factores son beneficiosos en términos de prevención del cáncer y prevención de la recurrencia: incluido el equilibrio óptimo de la dieta, el consumo de frutas y verduras, el uso de productos lácteos, alimentos de soja, suplementos de vitaminas y minerales (Shaw, 2016).

El ejercicio en particular parece reducir la fatiga, las artralgias, la neuropatía y los síntomas depresivos, además de mejorar la aptitud cardiopulmonar, la salud ósea y ayudar a mantener un peso saludable. Las pautas de supervivencia de la Red Nacional Integral del Cáncer recomiendan un mínimo de 150 a 300 minutos de actividad de intensidad moderada o al menos 75 minutos de actividad física vigorosa o una combinación equivalente de los dos por semana, repartidos cada semana junto con entrenamiento de fuerza y estiramiento. Un ensayo aleatorio de Women's Healthy Eating and Living no pudo demostrar un impacto significativo en los resultados del cáncer de mama con el aumento de la ingesta de verduras, frutas y fibra junto con la reducción de la ingesta de grasas. Por otro lado, en el Women's Intervention Nutrition Study aleatorizado, con una intervención dietética dirigida a reducir la ingesta de grasas se asoció con una reducción de la recurrencia del cáncer de mama. Las dietas que hacen hincapié en los cereales integrales y las plantas, incluidas las verduras, los frutos secos y las frutas, mientras que limitan la ingesta de grasas saturadas, azúcares simples, carnes rojas y carnes procesadas se han asociado con una reducción de la mortalidad por todas las causas y, específicamente, de la mortalidad cardiovascular y asociada al cáncer. Las Directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer recomiendan obtener los nutrientes principalmente de una variedad de fuentes de alimentos en lugar del uso rutinario de suplementos dietéticos. Por otro lado, varios estudios han

demostrado que la ingesta de isoflavonas de soja a través de fuentes alimentarias es segura para las sobrevivientes de cáncer de mama (Moore, 2020).

Se debe alentar a las sobrevivientes de cáncer de mama a no fumar y a limitar el consumo de alcohol, ambos se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Para todas las sobrevivientes de cáncer de mama, la atención debe individualizarse en función del tratamiento recibido, los síntomas activos y las comorbilidades, con una reevaluación periódica de las necesidades de supervivencia. He aquí un resumen con recomendaciones generales para un estilo de vida saludable para reducir el riesgo de cáncer. (Modificado de Moore, 2020).
(Tabla 11)

Tabla 11. Recomendaciones generales para reducir el riesgo de cáncer (Modificado de Moore, 2020).

Mantenga un peso saludable: mantener el peso lo más bajo posible dentro del rango saludable.
Mantenerse físicamente activo durante al menos 30 minutos todos los días y evitar el sedentarismo.
Evitar los alimentos y bebidas con alto contenido calórico: limitar el consumo de alimentos con alto contenido calórico y evitar las bebidas azucaradas.
Consumir variedad de cereales, verduras, frutas y frijoles.
Limitar el consumo de carne roja y evitar carne procesada: no comer más de 500 g (peso cocido) a la semana de carne roja y comer poca carne procesada, si es que se consume.
Para la prevención del cáncer, no beber alcohol: limite las bebidas alcohólicas a dos para hombres y una para mujeres al día.
Consumir menos sal: limitar el consumo de sal a menos de 6 g (2,4 g de sodio) al día agregando menos sal y comiendo menos alimentos procesados con sal.
No se recomiendan suplementos: comer una dieta saludable en lugar de depender de los suplementos para protegerse contra el cáncer.
Consumir isoflavonas de soja a través de fuentes alimentarias es seguro.

Conclusiones.

El cáncer de mama con ER+ representa la mayoría de los cánceres de mama recién diagnosticados, es un grupo heterogéneo y con pronóstico diverso, el papel de la terapia endocrina neoadyuvante, adyuvante o incluso con metástasis es el estándar, sobre todo en aquéllos con perfiles clínicos y genómicos donde no pueden beneficiarse de la quimioterapia. La terapia endocrina ha evolucionado a lo largo de los años obteniendo fármacos seguros y eficaces. Debido a que la aromatasa y los ER son punto clave en la progresión del cáncer de mama con ER+.

Se considera que el tamoxifeno no solo es un inhibidor competitivo de la acción de los estrógenos en el ER tumoral humano, sino también un profármaco que se convierte en metabolitos hidroxilados 4-hidroxitamoxifeno y endoxifeno. El endoxifeno está formado por el sistema enzimático CYP2D6 en el paciente, pero los genotipos aberrantes pueden crear extremos de metabolitos extensos a través de múltiples copias de genes o metabolizadores lentos con función génica cero; el endoxifeno es un componente esencial de la acción adyuvante del tamoxifeno. Este se ha convertido en un tema extremadamente controvertido para la aplicación clínica.

El riesgo de recurrencia persiste durante más de una década después de los primeros 5 años de terapia hormonal adyuvante. Esto sugiere un beneficio potencial del tratamiento endocrino prolongado. Mientras que extender el tratamiento más allá de los 5 años de tamoxifeno parece beneficioso, persiste la incertidumbre sobre la duración óptima del tratamiento adyuvante con los AIs. El tratamiento prolongado con AIs se asocia con toxicidad adicional incluido un efecto adverso sobre la salud cardiovascular y ósea.

Las células cancerosas sobrevivientes (recurrencia) se vuelven vulnerables a la apoptosis inducida por estrógenos a través de un mecanismo molecular único dirigido por el ER. Este mecanismo ahora está validado y tiene el potencial de exponer objetivos futuros incluso en células ER negativas para el descubrimiento de nuevos fármacos.

La plasticidad de la población celular fluye rápidamente, así como las técnicas computacionales también han fluido rápidamente, utilizando estudios de acoplamiento y de modelaje molecular es posible reducir la mortalidad con una carga tumoral baja en un entorno adyuvante y se mejore la supervivencia de pacientes. Este es un comienzo potencial para una nueva estructura que busque las vulnerabilidades no solo en el cáncer de mama, sino también en otros tumores sólidos que responden y posteriormente se adaptan a la presión de selección. El entendimiento permitirá desarrollar nuevas estrategias, así como medicamentos; el cáncer está lejos de curarse por un solo medicamento, como esperaba Ehrlich.

El seguimiento de la superviviente de cáncer debe incluir una historia clínica actualizada, un examen físico regular y una imagen de la mama (mamografía). El seguimiento no solo debe centrarse en la vigilancia del cáncer, sino también en cualquier complicación relacionada con el tratamiento tardío y problemas psicosociales.

Las sobrevivientes de cáncer de mama deben llevar una dieta equilibrada, baja en grasas saturadas, seguir o mantener un programa de ejercicio activo, mantener un peso saludable, minimizar el consumo de alcohol y abstenerse de fumar.

Perspectivas.

Debe señalarse que ER β juega un papel importante en el ciclo celular y la composición de la matriz extracelular de las células de cáncer de mama ER+ y aunque su participación es aun controvertida, el entender más funciones y mecanismos mediados por Er β podrían ayudar a predecir la respuesta clínica en la terapia endocrina. Un compuesto que actue como IA antagonista de ER α y al mismo tiempo agonista de Er β podría ser una futura estrategia dentro de la terapia endocrina.

Por otro lado, la investigación centrada en explicar el mecanismo de las CDK, así como el de la resistencia a la terapia endocrina puede llevar a una mejor comprensión de las vías genómicas y bioquímicas.

El control de los niveles de estrógenos endógenos y/o encontrar moléculas con mejor afinidad por el receptor de estrógenos son el hit de la terapia endocrina para pacientes con cáncer de mama y cáncer de mama metastásico con ER+. La selección adecuada de tratamiento, basada en el historial de tratamientos previos y las características de la enfermedad será cada vez más importante para maximizar el beneficio adicional de nuevos agentes combinados con la terapia endocrina estándar. Es fundamental la comprensión de la misma para acciones selectivas que podría abrirnos paso a la esencia del cáncer que como ha marcado la historia es capaz de evadir la terapia, adaptarse, crear su propio microambiente y a través de la presión por los diferentes tratamientos termina con el mismo huésped.

Referencias.

- Abderrahman, B., & Jordan, V. C. (2018a). Successful Targeted Therapies for Breast Cancer: The Worcester Foundation and Future Opportunities in Women's Health. *Endocrinology*, 159(8), 2980-2990. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00263>
- Abderrahman, B., & Jordan, V. C. (2018b). Successful Targeted Therapies for Breast Cancer: The Worcester Foundation and Future Opportunities in Women's Health. *Endocrinology*, 159(8), 2980-2990. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00263>
- Acconcia, F., Fiocchetti, M., Busonero, C., Fernandez, V. S., Montalesi, E., Cipolletti, M., Pallottini, V., & Marino, M. (2021). The extra-nuclear interactome of the estrogen receptors: Implications for physiological functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 538, 111452. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111452>
- Adeel, M., Song, X., Wang, Y., Francis, D., & Yang, Y. (2017). Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environment International*, 99, 107-119. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.12.010>
- Adhikari, N., Baidya, S. K., & Jha, T. (2020). Effective anti-aromatase therapy to battle against estrogen-mediated breast cancer: Comparative SAR/QSAR assessment on steroidal aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 208, 112845. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112845>
- Ahmad Mohammed, A. (2019). Quantitative assessment of Ki67 expression in correlation with various breast cancer characteristics and survival rate; cross sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*, 48, 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.11.005>
- Albeshan, S. M., Hossain, S. Z., Mackey, M. G., & Brennan, P. C. (2020). Can Breast Self-examination and Clinical Breast Examination Along With Increasing Breast Awareness Facilitate Earlier Detection of Breast Cancer in Populations With Advanced Stages at Diagnosis? *Clinical Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.02.001>
- Alphonse, T. (2020). *Adjuvant radiation therapy for women with newly diagnosed, non-metastatic breast cancer—UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-radiation-therapy-for-women-with-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer>
- Alphonse, T., MD, PhD, & D Merajver, S. D. (2020). *Overview of the treatment of newly diagnosed, non-metastatic breast cancer—UpToDate*. <https://www.uptodate.com.pbidi.unam.mx:2443/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast->

- cancer?search=Bleiweiss%20I.J.%20Patology%20of%20breast&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- American Cancer Society. (2019). *Cirugía para el cáncer de seno*. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/cirugia-del-cancer-de-seno.html>
- ASCO. (2020). *Cáncer de mama—Estadísticas*. Cancer.Net. <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estad%C3%ADsticas>
- Asghar, U., Witkiewicz, A. K., Turner, N. C., & Knudsen, E. S. (2015). The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nature reviews. Drug discovery*, 14(2), 130-146. <https://doi.org/10.1038/nrd4504>
- Banjara, S., Suraweera, C. D., Hinds, M. G., & Kvensakul, M. (2020). The Bcl-2 Family: Ancient Origins, Conserved Structures, and Divergent Mechanisms. *Biomolecules*, 10(1), 128. <https://doi.org/10.3390/biom10010128>
- Barroso-Vilares, M., & Logarinho, E. (2019). Chromosomal instability and pro-inflammatory response in aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 182, 111118. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111118>
- Bleiweiss, Dr. I. J. (2020). *Pathology of breast cancer—UpToDate*. <https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/pathology-of-breast-cancer>
- Bodai, B. I., & Tusso, P. (2015). Breast Cancer Survivorship: A Comprehensive Review of Long-Term Medical Issues and Lifestyle Recommendations. *The Permanente Journal*, 19(2), 48-79. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-241>
- Bosch-Barrera, J., Hernández, A., & Abella, L. E. (2009). La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, una nueva diana terapéutica en oncología. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(3), 413-421.
- Brierley, J., O'Sullivan, B., Asamura, H., Byrd, D., Huang, S. H., Lee, A., Piñeros, M., Mason, M., Moraes, F. Y., Rösler, W., Rous, B., Torode, J., van Krieken, J. H., & Gospodarowicz, M. (2019). Global Consultation on Cancer Staging: Promoting consistent understanding and use. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 16(12), 763-771. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0253-x>
- Brown, A., & Geiger, H. (2018). Chromosome integrity checkpoints in stem and progenitor cells: Transitions upon differentiation, pathogenesis, and aging. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(20), 3771-3779. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2891-z>

- Burstein Harold J, H. (2020, agosto 8). *Selección y administración de quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama HER2 negativo—UpToDate*. https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/selection-and-administration-of-adjvant-chemotherapy-for-her2-negative-breast-cancer?sectionName=TIMING%20OF%20CHEMOTHERAPY%20AND%20RADIATION&search=terapia%20hormonal%20neoadyuvante&topicRef=739&anchor=H1404371166&source=see_link#H1404371166
- Cabioğlu, N., Yavuz, E., & Aydiner, A. (2019). Breast Cancer Staging. En A. Aydiner, A. Igci, & A. Soran (Eds.), *Breast Disease: Management and Therapies, Volume 2* (pp. 25-51). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16792-9_3
- Caciolla, J., Bisi, A., Belluti, F., Rampa, A., & Gobbi, S. (2020). Reconsidering Aromatase for Breast Cancer Treatment: New Roles for an Old Target. *Molecules*, *25*(22). <https://doi.org/10.3390/molecules25225351>
- Cancer de mama—SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica* © 2019. (s. f.). Recuperado 17 de abril de 2020, de <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?start=9>
- Cárdenas-Sánchez, J., Bargalló-Rocha, J. E., Bautista Piña, V., Cervantes-Sánchez, G., Erazo-Valle-Solís, A. A., Flores-Balcázar, C. H., Maffuz-Aziz, A., Pérez-Sánchez, V. M., Poitevin-Chacón, A., Salas González, E., Torrecillas-Torres, L., & Valero Castillo, V. (2019). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gaceta Mexicana de Oncología*, *16*(91), 725. <https://doi.org/10.24875/j.gamo.M18000133>
- Carneiro, B. A., & El-Deiry, W. S. (2020). Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, *17*(7), 395-417. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0341-y>
- CDCBreastCancer. (2020, Septiembre 14). *What Is a Mammogram?* Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/mammograms.htm
- Chirivella González, I., & Garcés Honrubia, V. (2018). *Cáncer de mama hereditario más allá de BRCA1/BRCA2—Genotipia*. https://genotipia.com/revista_gm/gmgrev-cancer-de-mama/
- Chumsri, S., Howes, T., Bao, T., Sabnis, G., & Brodie, A. (2011). Aromatase, Aromatase Inhibitors, and Breast Cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *125*(1-2), 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.02.001>

- CIC. (2017). *Biología Molecular y cáncer: El paradigma genético: Centro de investigación del Cáncer—Comprehensive Cancer Center Research*. <http://www.cicancer.org/es/biologia-molecular-y-cncer-el-paradigma-genetico>
- Claudine, I. (2020, octubre 15). *Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer—UpToDate*. https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/adjuvant-endocrine-therapy-for-premenopausal-women-with-hormone-receptor-positive-breast-cancer?search=endocrine%20therapy%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- Cohen, S. M., Boobis, A. R., Dellarco, V. L., Doe, J. E., Fenner-Crisp, P. A., Moretto, A., Pastoor, T. P., Schoeny, R. S., Seed, J. G., & Wolf, D. C. (2019). Chemical carcinogenicity revisited 3: Risk assessment of carcinogenic potential based on the current state of knowledge of carcinogenesis in humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 103, 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.017>
- Copson, E. R., Maishman, T. C., Tapper, W. J., Cutress, R. I., Greville-Heygate, S., Altman, D. G., Eccles, B., Gerty, S., Durcan, L. T., Jones, L., Evans, D. G., Thompson, A. M., Pharoah, P., Easton, D. F., Dunning, A. M., Hanby, A., Lakhani, S., Eeles, R., Gilbert, F. J., ... Eccles, D. M. (2018). Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): A prospective cohort study. *The Lancet. Oncology*, 19(2), 169-180. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30891-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30891-4)
- Cutter, M. A. G. (2018). How Is Breast Cancer Described? En *Thinking Through Breast Cancer*. Oxford University Press. <https://oxford-universitypressscholarship-com.pbidi.unam.mx:2443/view/10.1093/oso/9780190637033.001.0001/oso-9780190637033-chapter-2>
- Dalmau, E., Armengol-Alonso, A., Muñoz, M., & Seguí-Palmer, M. Á. (2014). Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HR+) advanced breast cancer. *The Breast*, 23(6), 710-720. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.09.006>
- Derissen, E. J. B., Jacobs, B. A. W., Huitema, A. D. R., Rosing, H., Schellens, J. H. M., & Beijnen, J. H. (2016). Exploring the intracellular pharmacokinetics of the 5-fluorouracil nucleotides during capecitabine treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(5), 949-957. <https://doi.org/10.1111/bcp.12877>

- Dewaele, M., Maes, H., & Agostinis, P. (2010). ROS-mediated mechanisms of autophagy stimulation and their relevance in cancer therapy. *Autophagy*, 6(7), 838-854. <https://doi.org/10.4161/auto.6.7.12113>
- Dijk, M. van, Laak, A. M. ter, Wichard, J. D., Capoferri, L., Vermeulen, N. P. E., & Geerke, D. P. (2017). Comprehensive and Automated Linear Interaction Energy Based Binding-Affinity Prediction for Multifarious Cytochrome P450 Aromatase Inhibitors. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 57(9), 2294. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00222>
- Ding, L., Cao, J., Lin, W., Chen, H., Xiong, X., Ao, H., Yu, M., Lin, J., & Cui, Q. (2020). The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1960. <https://doi.org/10.3390/ijms21061960>
- Doe, J. E., Boobis, A. R., Dellarco, V., Fenner-Crisp, P. A., Moretto, A., Pastoor, T. P., Schoeny, R. S., Seed, J. G., & Wolf, D. C. (2019). Chemical carcinogenicity revisited 2: Current knowledge of carcinogenesis shows that categorization as a carcinogen or non-carcinogen is not scientifically credible. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 103, 124-129. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.024>
- Downey, K., & Allen, S. (2016). Detection of Recurrence: Imaging Strategies. En A. Ring & M. Parton (Eds.), *Breast Cancer Survivorship: Consequences of early breast cancer and its treatment* (pp. 41-51). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41858-2_4
- Du, W., & Searle, J. S. (2009). The Rb Pathway and Cancer Therapeutics. *Current drug targets*, 10(7), 581-589.
- Egger, S. J., Chan, M. M. K., Luo, Q., & Wilcken, N. (2020). Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(10), CD013750. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013750>
- ENSANUT. (2018). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición*. ENSANUT. <https://ensanut.insp.mx/index.php>
- Fan, P., & Jordan, V. C. (2014). Acquired Resistance to Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) in Clinical Practice (Tamoxifen & Raloxifene) by Selection Pressure in Breast Cancer Cell Populations. *Steroids*, 90, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.002>
- Feitelson, M. A., Arzumanyan, A., Kulathinal, R. J., Blain, S. W., Holcombe, R. F., Mahajna, J., Marino, M., Martinez-Chantar, M. L., Nawroth, R., Sanchez-Garcia, I., Sharma,

- D., Saxena, N. K., Singh, N., Vlachostergios, P. J., Guo, S., Honoki, K., Fujii, H., Georgakilas, A. G., Amedei, A., ... Nowsheen, S. (2015). Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Seminars in cancer biology*, 35(Suppl), S25-S54. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.02.006>
- Friedmann Angeli, J. P., Krysko, D. V., & Conrad, M. (2019). Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion. *Nature Reviews. Cancer*, 19(7), 405-414. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0149-1>
- Frigerio, A., Sardanelli, F., & Podo, F. (2017). Radiological Screening of Breast Cancer: Evolution. En U. Veronesi, A. Goldhirsch, P. Veronesi, O. D. Gentilini, & M. C. Leonardi (Eds.), *Breast Cancer: Innovations in Research and Management* (pp. 171-203). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48848-6_17
- G. Elmore, J. (2018). *Detección de cáncer de seno: Evidencia de efectividad y daños—UpToDate*. https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/screening-for-breast-cancer-evidence-for-effectiveness-and-harms?search=mamografia%20tecnica&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H3757864
- Gelmon, K. A. (2019). PD6-1—The Best Care and Treatment for Breast Cancer Patients with BRCA Mutation. *Annals of Oncology*, 30, vi52. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz342>
- Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., & Pangborn, W. (2009). Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*, 457(7226), 219-223. <https://doi.org/10.1038/nature07614>
- Ghosh, D., Lo, J., & Egbuta, C. (2016). Recent Progress in the Discovery of Next Generation Inhibitors of Aromatase from the Structure–Function Perspective. *Journal of medicinal chemistry*, 59(11), 5131-5148. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01281>
- Giampietri, C., Starace, D., Petrunaro, S., Filippini, A., & Ziparo, E. (2014). Necroptosis: Molecular Signalling and Translational Implications. *International Journal of Cell Biology*, 2014, 490275. <https://doi.org/10.1155/2014/490275>
- Global Cancer Observatory*. (2020). <https://gco.iarc.fr/>
- Gollob, J. A., Wilhelm, S., Carter, C., & Kelley, S. L. (2006). Role of Raf Kinase in Cancer: Therapeutic Potential of Targeting the Raf/MEK/ERK Signal Transduction Pathway.

<https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.04.002>

- Guo, M., Mei, L., & Maxwell, C. A. (2019). Genetic Instability. En P. Boffetta & P. Hainaut (Eds.), *Encyclopedia of Cancer (Third Edition)* (pp. 99-109). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65013-4>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hu, J., Fung, M.-W., Tsang, J. Y., Poon, I. K., Chan, S.-K., Cheung, S.-Y., Hu, H., Zhou, D., & Tse, G. M. (2020). Improved Prognostication for the Updated AJCC Breast Cancer Pathological Prognostic Staging Varied in Higher-Stage Groups. *Clinical Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.01.011>
- Iacoviello, L., Bonaccio, M., de Gaetano, G., & Donati, M. B. (2020). Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the “common soil” hypothesis. *Seminars in Cancer Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.02.010>
- INFOCáncer. (2019). *El cáncer en el mundo y México*. INFOCáncer. http://www.infocancer.org.mx/images/logo_infocancer_reg_mexico.png
- Jean M. Seely. (2017). *How Effective Is Mammography as a Screening Tool?* | SpringerLink. <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s12609-017-0257-4>
- Jin, X., Ding, D., Yan, Y., Li, H., Wang, B., Ma, L., Ye, Z., Ma, T., Wu, Q., Rodrigues, D. N., Kohli, M., Jimenez, R., Wang, L., Goodrich, D. W., de Bono, J., Dong, H., Wu, H., Zhu, R., & Huang, H. (2019). Phosphorylated RB Promotes Cancer Immunity by Inhibiting NF-κB Activation and PD-L1 Expression. *Molecular Cell*, 73(1), 22-35.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.10.034>
- Jordan, V. C. (2015). The New Biology of Estrogen-induced Apoptosis Applied to Treat and Prevent Breast Cancer. *Endocrine-related cancer*, 22(1), R1-31. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0448>
- Kim, T.-H., Kang, J. W., & Lee, T. H. (2018). Therapeutic options for aromatase inhibitor-associated arthralgia in breast cancer survivors: A systematic review of systematic reviews, evidence mapping, and network meta-analysis. *Maturitas*, 118, 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.09.005>
- Kimmick, G., & MD. (2019, octubre). *Treatment of metastatic breast cancer in older women—UpToDate*. <https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/treatment-of-metastatic-breast-cancer-in-older->

women?search=terapia%20hormonal%20metastasisico&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

- Kopans, D. B. (2018). Breast cancer screening: Where have we been and where are we going? A personal perspective based on history, data and experience. *Clinical Imaging*, 48, vii-xi. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.12.016>
- Kwan, A., Din, O. S., & Winter, M. C. (2016). Bone Health. En A. Ring & M. Parton (Eds.), *Breast Cancer Survivorship: Consequences of early breast cancer and its treatment* (pp. 165-178). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41858-2_14
- Lacroix, M., Riscal, R., Arena, G., Linares, L. K., & Le Cam, L. (2020). Metabolic functions of the tumor suppressor p53: Implications in normal physiology, metabolic disorders, and cancer. *Molecular Metabolism*, 33, 2-22. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.10.002>
- León, J. de, & Pareja, A. (2019). Inmunología del cáncer II: Bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horizonte Médico (Lima)*, 19(2), 84-92. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2019.v19n2.11>
- Li, H., Zimmerman, S. E., & Weyemi, U. (2021). Genomic instability and metabolism in cancer. En *International Review of Cell and Molecular Biology*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.05.004>
- Ligibel, J., MD, & A. Meyerhardt, J. (2020, enero 16). *The roles of diet, physical activity, and body weight in cancer survivors—UpToDate*. https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/the-roles-of-diet-physical-activity-and-body-weight-in-cancer-survivors?search=Breast%20Cancer%20Survivorship&source=search_result&selectedTitle=4~56&usage_type=default&display_rank=4
- Liu, D. (2017). Introductory Remarks. En *Tumors and Cancers* (pp. 1-6). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781315120546-1>
- Liu, Y., Ma, H., & Yao, J. (2020). ER α , A Key Target for Cancer Therapy: A Review. *OncoTargets and therapy*, 13, 2183-2191. <https://doi.org/10.2147/OTT.S236532>
- Madhu Krishna, B., Chaudhary, S., Mishra, D. R., Naik, S. K., Suklabaidya, S., Adhya, A. K., & Mishra, S. K. (2018). Estrogen receptor α dependent regulation of estrogen related receptor β and its role in cell cycle in breast cancer. *BMC Cancer*, 18, 607. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4528-x>

- Madia, F., Worth, A., Whelan, M., & Corvi, R. (2019). Carcinogenicity assessment: Addressing the challenges of cancer and chemicals in the environment. *Environment International*, 128, 417-429. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.067>
- Maffuz-Aziz, A., Labastida-Almendaro, S., Espejo-Fonseca, A., & Rodríguez-Cuevas, S. (2017). Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cirugía y Cirujanos*, 85(3), 201-207. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.08.004>
- Marzo-Castillejo, M., & Vela-Vallespín, C. (2018). Sobrediagnóstico en cáncer. *Atencion Primaria*, 50(Suppl 2), 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.08.002>
- Mathew, R., Kongara, S., Beaudoin, B., Karp, C. M., Bray, K., Degenhardt, K., Chen, G., Jin, S., & White, E. (2007). Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes & Development*, 21(11), 1367-1381. <https://doi.org/10.1101/gad.1545107>
- Mohammad, R. M., Muqbil, I., Lowe, L., Yedjou, C., Hsu, H.-Y., Lin, L.-T., Siegelin, M. D., Fimognari, C., Kumar, N. B., Dou, Q. P., Yang, H., Samadi, A. K., Russo, G. L., Spagnuolo, C., Ray, S. K., Chakrabarti, M., Morre, J. D., Coley, H. M., Honoki, K., ... Azmi, A. S. (2015). Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer. *Seminars in cancer biology*, 35(0), S78-S103. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.001>
- Moore, H. C. F. (2020). Breast cancer survivorship. *Seminars in Oncology*, 47(4), 222-228. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.05.004>
- Mori, H., Kubo, M., Kai, M., Velasquez, V. V., Kurata, K., Yamada, M., Okido, M., Kuroki, S., Oda, Y., & Nakamura, M. (2018). BRCAness Combined With a Family History of Cancer Is Associated With a Poor Prognosis for Breast Cancer Patients With a High Risk of BRCA Mutations. *Clinical Breast Cancer*, 18(5), e1217-e1227. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.05.008>
- Mushtaq, M., Gaza, H. V., & Kashuba, E. V. (2016). Chapter Five—Role of the RB-Interacting Proteins in Stem Cell Biology. En K. D. Tew & P. B. Fisher (Eds.), *Advances in Cancer Research* (Vol. 131, pp. 133-157). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2016.04.002>
- Neophytou, C. M., Panagi, M., Stylianopoulos, T., & Papageorgis, P. (2021). The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Cancers*, 13(9), 2053. <https://doi.org/10.3390/cancers13092053>

- Ogino, M. H., & Tadi, P. (2021). Cyclophosphamide. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
- OMS | *Cáncer de mama: Prevención y control*. (s. f.). WHO; World Health Organization. Recuperado 12 de abril de 2020, de <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index2.html>
- Palacios Calvo, J., Albanell, J., Rojo, F., Ciruelos, E., Aranda-López, I., Cortés, J., García-Caballero, T., Martín, M., López-García, M. Á., & Colomer, R. (2018). Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama. *Revista Española de Patología*, 51(2), 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2017.12.002>
- Parkes, A., Arun, B. K., & Litton, J. K. (2017). Systemic Treatment Strategies for Patients with Hereditary Breast Cancer Syndromes. *The Oncologist*, 22(6), 655-666. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0430>
- Penault-Llorca, F., & Radošević-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: An update. *Pathology*, 49(2), 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
- Peng, J., Sengupta, S., & Jordan, V. C. (2009). Potential of Selective Estrogen Receptor Modulators as Treatments and Preventives of Breast Cancer. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 9(5), 481-499.
- Pérez-Cabeza de Vaca, R., Cárdenas-Cárdenas, E., Mondragón-Terán, P., & Erazo-Valle-Solís, A. (2017a). *Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología | Revista de especialidades Médico-Quirúrgicas*. <https://remq-issste.com/abstract.php?id=16#>
- Pérez-Cabeza de Vaca, R., Cárdenas-Cárdenas, E., Mondragón-Terán, P., & Erazo-Valle-Solís, A. (2017b). *Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología | Revista de especialidades Médico-Quirúrgicas*. <https://remq-issste.com/abstract.php?id=16#>
- Perillo, B., Di Donato, M., Pezone, A., Di Zazzo, E., Giovannelli, P., Galasso, G., Castoria, G., & Migliaccio, A. (2020). ROS in cancer therapy: The bright side of the moon. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(2), 192-203. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0384-2>
- Pickar, J. H., Boucher, M., & Morgenstern, D. (2018). Tissue selective estrogen complex (TSEC): A review. *Menopause (New York, N.y.)*, 25(9), 1033-1045. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001095>

- Poletto, M., Legrand, A. J., Fletcher, S. C., & Dianov, G. L. (2016). P53 coordinates base excision repair to prevent genomic instability. *Nucleic Acids Research*, *44*(7), 3165-3175. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw015>
- Pritchard I, K. (2020). *Adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer—UpToDate*. https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/adjuvant-endocrine-therapy-for-postmenopausal-women-with-hormone-receptor-positive-breast-cancer?search=Bleiweiss%20IJ.%20Patology%20of%20breast&topicRef=737&source=see_link
- Raimundo, L., Ramos, H., Loureiro, J. B., Calheiros, J., & Saraiva, L. (2020). BRCA1/P53: Two strengths in cancer chemoprevention. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, *1873*(1), 188339. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188339>
- Rathore, R., McCallum, J. E., Varghese, E., Florea, A.-M., & Büsselberg, D. (2017). Overcoming chemotherapy drug resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins (IAPs). *Apoptosis*, *22*(7), 898-919. <https://doi.org/10.1007/s10495-017-1375-1>
- Reproductiva, C. N. de E. de G. y S. (2016). *Información Estadística Cáncer de Mama*. gov.mx. <http://www.gob.mx/salud|cnegrs/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>
- Reynoso Noverón, N., & Torres-Domínguez, J. A. (2018). Epidemiología del cáncer en México: Carga global y proyecciones 2000-2020. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual / Latin American Journal of Behavioral Medicine*, *8*(1), 9.
- Ring, A. (2016). Introduction. En M. Parton (Ed.), *Breast Cancer Survivorship: Consequences of early breast cancer and its treatment* (pp. 1-12). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41858-2_1
- Rubacha, M. (2016). Breast. En *Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation* (pp. 1390-1397). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118430309.ch118>
- Rugo, H. S., Li, H., & Gui, X. (2017). Strategies and Progress of Endocrine Therapy for Patients with Metastatic Breast Cancer. En E. Song & H. Hu (Eds.), *Translational Research in Breast Cancer: Biomarker Diagnosis, Targeted Therapies and Approaches to Precision Medicine* (pp. 403-418). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-6020-5_19

- Ruicci, K. M., Pinto, N., Khan, M. I., Yoo, J., Fung, K., MacNeil, D., Mymryk, J. S., Barrett, J. W., & Nichols, A. C. (2018). ERK-TSC2 signalling in constitutively-active HRAS mutant HNSCC cells promotes resistance to PI3K inhibition. *Oral Oncology*, *84*, 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.07.010>
- Sali, A. P., Sharma, N., Verma, A., Beke, A., Shet, T., Patil, A., Pai, T., Nair, N., Parmar, V., Gupta, S., Hawaldar, R., & Desai, S. B. (2020). Identification of luminal subtypes of breast carcinoma using surrogate immunohistochemical markers and ascertaining their prognostic relevance. *Clinical Breast Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.03.012>
- savage, P., & Yu, N. (2019). The effect of the American Joint Committee on Cancer eighth edition on breast cancer staging and prognostication. *European Journal of Surgical Oncology*, *45*(10), 1817-1820. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.027>
- Schon, K., & Tischkowitz, M. (2018). Clinical implications of germline mutations in breast cancer: TP53. *Breast Cancer Research and Treatment*, *167*(2), 417-423. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4531-y>
- Shaw, C. (2016). Dietary Components and Breast Cancer Survivorship. En A. Ring & M. Parton (Eds.), *Breast Cancer Survivorship: Consequences of early breast cancer and its treatment* (pp. 103-113). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41858-2_9
- Shee, K., Yang, W., Hinds, J. W., Hampsch, R. A., Varn, F. S., Traphagen, N. A., Patel, K., Cheng, C., Jenkins, N. P., Kettenbach, A. N., Demidenko, E., Owens, P., Faber, A. C., Golub, T. R., Straussman, R., & Miller, T. W. (2018). Therapeutically targeting tumor microenvironment-mediated drug resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *The Journal of Experimental Medicine*, *215*(3), 895-910. <https://doi.org/10.1084/jem.20171818>
- Sheridan, C., & Downward, J. (2013). Chapter Five—Inhibiting the RAS–PI3K Pathway in Cancer Therapy. En F. Tamanoi & C. J. Der (Eds.), *The Enzymes* (Vol. 34, pp. 107-136). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420146-0.00005-6>
- Sikov M, W., MD, & FACP. (2020). *General principles of neoadjuvant management of breast cancer—UpToDate*. <https://www.uptodate.com.pbidi.unam.mx:2443/contents/general-principles-of-neoadjuvant-management-of-breast-cancer?sectionName=POST-TREATMENT%20EVALUATION%20AND%20MANAGEMENT&search=Bleiweiss>

%20IJ.%20Patology%20of%20breast&topicRef=737&anchor=H2482417208&source=see_link

- Soto-Perez-de-Celis, E., & Chavarri-Guerra, Y. (2016). National and regional breast cancer incidence and mortality trends in Mexico 2001–2011: Analysis of a population-based database. *Cancer Epidemiology*, 41, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.01.007>
- Sun, Y.-S., Zhao, Z., Yang, Z.-N., Xu, F., Lu, H.-J., Zhu, Z.-Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P.-P., & Zhu, H.-P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 13(11), 1387-1397. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Tenti, S., Correale, P., Cheleschi, S., Fioravanti, A., & Pirtoli, L. (2020). Aromatase Inhibitors—Induced Musculoskeletal Disorders: Current Knowledge on Clinical and Molecular Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16). <https://doi.org/10.3390/ijms21165625>
- The American, C. S. (2015). *What Is Cancer?* <https://www.cancer.org/content/cancer/en/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>
- Timperi, E., Vissio, E., Marchiò, C., & Romano, E. (2020). The Immune Landscape in Women Cancers. En P. P. Lee & F. M. Marincola (Eds.), *Tumor Microenvironment* (pp. 215-249). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38862-1_8
- Ullah, R., Yin, Q., Snell, A. H., & Wan, L. (2021). RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment. *Seminars in Cancer Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.010>
- van Wietmarschen, N., Nathan, W. J., & Nussenzweig, A. (2021). The WRN helicase: Resolving a new target in microsatellite unstable cancers. *Current Opinion in Genetics & Development*, 71, 34-38. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.06.014>
- Waller, D. G., & Sampson, A. P. (2018). 52—Chemotherapy of malignancy. En D. G. Waller & A. P. Sampson (Eds.), *Medical Pharmacology and Therapeutics (Fifth Edition)* (pp. 631-656). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7167-6.00052-X>
- Weinshilboum, R. (2008). Pharmacogenomics of Endocrine Therapy in Breast Cancer. En L. M. Berstein & R. J. Santen (Eds.), *Innovative Endocrinology of Cancer* (pp. 220-231). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78818-0_14

- WHO. (2020). *WHO | Breast cancer*. WHO; World Health Organization. <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>
- WHO 2020. (s. f.). *OMS | Cáncer de mama: Prevención y control*. WHO; World Health Organization. Recuperado 25 de mayo de 2020, de <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index3.html>
- Williams, A. B., & Schumacher, B. (2016). P53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(5). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026070>
- Wolf, D. C., Cohen, S. M., Boobis, A. R., Dellarco, V. L., Fenner-Crisp, P. A., Moretto, A., Pastoor, T. P., Schoeny, R. S., Seed, J. G., & Doe, J. E. (2019). Chemical carcinogenicity revisited 1: A unified theory of carcinogenicity based on contemporary knowledge. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 103, 86-92. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.01.021>
- Yeo, B. (2016). Predicting Risk of Disease Recurrence. En A. Ring & M. Parton (Eds.), *Breast Cancer Survivorship: Consequences of early breast cancer and its treatment* (pp. 15-30). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41858-2_2
- Yu, Z., Chen, Z., Su, Q., Ye, S., Yuan, H., Kuai, M., Lv, M., Tu, Z., Yang, X., Liu, R., Hu, G., & Li, Q. (2019). Dual inhibitors of RAF-MEK-ERK and PI3K-PDK1-AKT pathways: Design, synthesis and preliminary anticancer activity studies of 3-substituted-5-(phenylamino) indolone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(6), 944-954. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.01.028>
- Zahedi, R., Vardanjani, HM, Baneshi, MR, Haghdoost, AA, Afshar, RM, Sarabi, RE,... Zolala. (2019, noviembre 19). *Incidence Trend of Breast Cancer in Women of Eastern Mediterranean Region countries from 1998 to 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis*. <https://doi.org/10.21203/rs.2.13816/v3>
- Zaheed, M., Wilcken, N., Willson, M. L., O'Connell, D. L., & Goodwin, A. (2019). Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(2), CD012873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012873.pub2>
- Zaveri, L., & Dhawan, J. (2018). Cycling to Meet Fate: Connecting Pluripotency to the Cell Cycle. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00057>

- Zhou, Y., & Liu, X. (2020). The role of estrogen receptor beta in breast cancer. *Biomarker Research*, 8(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00223-2>
- Zhu, X., Li, S., Xu, B., & Luo, H. (2021). Cancer evolution: A means by which tumors evade treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 111016. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111016>