

## HISTORIA DE LOS RECEPTORES HORMONALES Y DE LA TERAPIA HORMONAL EN CÁNCER DE MAMA

Laura Margarita Bolaño Guerra<sup>1</sup>, Diana L Rodríguez Orihuela<sup>2</sup>, Enrique Soto-Pérez-de-Celis<sup>3</sup>, Yanin Chávarri-Guerra<sup>1</sup>

### Resumen

El cáncer de mama (CM) es la segunda neoplasia más común a nivel mundial y el cáncer más frecuente en mujeres. En los últimos años se han logrado diversos avances en la detección temprana, tratamiento y comprensión de la biología de esta enfermedad. La heterogeneidad biológica del CM tiene implicaciones tanto en el pronóstico, como en la toma de decisiones terapéuticas.

Probablemente uno de los éxitos más importantes a principios del siglo XX, fue la alteración del entorno endócrino interno tumoral a través de la terapia hormonal. El descubrimiento de la terapia endocrina permitió pasar de tratamientos ablativos quirúrgicos y quimioterapias agresivas, a administrar terapias dirigidas, mejor toleradas y que mejoran la calidad de vida en mujeres con CM hormono-dependiente.

El fundamento de la terapia endocrina es la dependencia bien demostrada de la mama a la estimulación hormonal. En los años 1970's, el modulador selectivo del receptor de estrógeno, tamoxifeno emerge como una nueva terapia para mujeres con CM avanzado; en las décadas subsecuentes, surgen numerosas y diversas terapias endocrinas selectivas, como los agonistas de la liberación de hormona luteinizante y los inhibidores de aromataasa, como una estrategia adicional en el tratamiento de esta enfermedad. Estas terapias fueron estudiadas de manera inicial en el escenario metastásico y posteriormente fueron adoptadas en el escenario adyuvante, en mujeres con enfermedad temprana. De manera más reciente se han descubierto los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, que asociados a la terapia hormonal han logrado una mejoría significativa en desenlaces clínicos y tasas de respuestas.

En este artículo realizaremos una revisión cronológica de los principales hitos en la evolución de la terapia endocrina a lo largo de los últimos 100 años, destacando cada clase de agente y los ensayos claves que han llevado a cambios en la práctica moderna.

**Palabras clave:** *Cáncer de mama; receptor de estrógenos; tratamiento endócrino.*

- .....
- 1 Departamento de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.
  - 2 Departamento de Anatomía Patológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.
  - 3 Servicio de Geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

## HISTORY OF HORMONE RECEPTORS AND HORMONE THERAPY IN BREAST CANCER

### Abstract

Breast cancer (BC) is the second most common neoplasm worldwide and the most common cancer in women. Over the past few years, various advances have been made in early detection, treatment, and understanding of the biology of this disease. The biological heterogeneity of BC has implications for both prognosis and therapeutic decision-making.

Probably one of the most important successes at the beginning of the 20th century was the alteration of the tumor's internal endocrine environment through hormonal therapy. The discovery of endocrine therapy made it possible to move from surgical ablative treatments and aggressive chemotherapies to the administration of targeted therapies that are better tolerated and that improve the quality of life of women with hormone-dependent BC.

The rationale for endocrine therapy is the well-established dependence of the breast to hormonal stimulation. In the 1970s, the selective estrogen receptor modulator, tamoxifen, emerged as a new therapy for women with advanced BC; in subsequent decades, numerous and diverse selective endocrine therapies emerged, such as luteinizing hormone agonists and aromatase inhibitors, as an additional strategy in the treatment of this disease. These therapies were initially studied in the metastatic setting and have subsequently been adopted in the adjuvant setting for women with early disease. More recently, cyclin-dependent kinase inhibitors have been discovered and, associated with hormonal therapy have achieved a significant improvement in clinical outcomes and response rates.

In this manuscript we will chronologically review major milestones in the evolution of endocrine therapy over the last 100 years, highlighting each class of agent and key trials that have led to changes in modern practice.

**Keywords:** *Breast cancer; estrogen receptor; endocrine therapy.*

### Introducción

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia maligna más común en mujeres. En el 2018, se diagnosticaron 2.088.849 casos y hubo 626.679 muertes asociadas a esta enfermedad (1). Se estima que para el año 2020,

en el mundo habrá cerca de 2 millones de casos nuevos de CM, lo que representa un incremento del 26%, de los cuales 76% se presentarán en países de ingresos medios y bajos, y de estos un 20% en América Latina (2,3). En la actualidad el CM constituye un problema en salud pública en Latinoamérica, ya que el número

de casos y la mortalidad han ido en aumento, particularmente en países del cono sur (3). En México, la proporción de mujeres con CM pasó de 14,17 a 25,17 por cada 100.000 mujeres entre el año 2001 y 2011 (4). En Colombia la incidencia también aumentó de 27,8 a 49,7 casos por 100.000 personas en el periodo de 2007 a 2012 (5), representando el 13% de todas las neoplasias con 13.380 casos nuevos y 3.702 muertes asociadas (2).

El CM es una enfermedad principalmente de mujeres postmenopáusicas, con una edad media de presentación de 62 años y menos del 10% diagnosticado antes de los 45 años (6). Sin embargo, en América Latina la incidencia en mujeres menores de 44 años es mayor comparada con países desarrollados (20% vs. 12%) (7). La mayoría de los CM son carcinomas, siendo el carcinoma ductal infiltrante el subtipo más común (50-75%), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante (5-15%) (8). Cuando hablamos de CM hacemos referencia a una enfermedad heterogénea, no solo en sus características clínicas, sino también biológicas. Estudios de perfiles de expresión génica han identificado al menos 5 subgrupos histomoleculares diferentes (luminal A, luminal B, subtipo-basal, Her2+ y subtipo *normal like*), cada uno con un comportamiento clínico distinto y una respuesta variable al tratamiento (9,10). Se ha propuesto una clasificación molecular simplificada basada en el perfil de inmunohistoquímica, utilizando la expresión de receptores hormonales (RH), el estado del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano -2 (Her2) y marcadores de proliferación, clasificando a los subtipos en luminal A y B, triple negativo y Her2 (enriquecido con Her2 y Her2/luminal) (11).

De acuerdo con los datos recientes del Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, al momento del diagnóstico el 60% de los casos son localizados, un 30% localmente avanzados y aproximadamente un 10% metastásicos, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 98%, 85,7% y 28% respectivamente (6).

El desarrollo de la terapia endocrina ha transformado el tratamiento de los pacientes con CM. El cambio de la cirugía ablativa y las quimioterapias agresivas por una terapia dirigida y mejor tolerada ha mejorado tanto la mortalidad como la calidad de vida de las pacientes con CM hormonosensible. En los siguientes párrafos, hacemos un relato de los hitos clave en la evolución del tratamiento hormonal durante el último siglo, destacando cada clase de agente y los ensayos clave que han llevado a cambios en la práctica clínica (Tabla 1).

## Tratamientos ablativos quirúrgicos

Los primeros tratamientos endocrinos para mujeres con CM avanzado datan de más de un siglo y se trataban de tratamientos ablativos quirúrgicos incluyendo: ooforectomía bilateral, adrenalectomía bilateral e hipofisectomía (12,13).

Albert Schinzinger, un cirujano de origen alemán, fue el primero en proponer la ooforectomía bilateral como tratamiento para el CM avanzado, esto bajo la observación de que las mujeres jóvenes cursaban con una enfermedad más agresiva, por lo que sugirió que estas deberían hacerse “mayores” mediante la extirpación de los ovarios (14,15). George Thomas Beatson (13) fue la primera persona en realizar una ooforectomía bilateral en una mujer con CM en 1895. Reportó 3 casos de mujeres con CM avanzado tratadas con ooforectomía bilateral (13), de las cuales 2 presentaron regresión posterior al manejo quirúrgico, describiendo una posible asociación entre el ovario y el desarrollo del CM, aunque no sabía la razón de su éxito. Desafortunadamente, esta práctica no beneficiaba a todos los pacientes y, en 1900, Stanley Boyd demostró que sólo un tercio respondían a la ooforectomía bilateral, y que las respuestas duraban en promedio de 1 a 2 años (16). A pesar de estos resultados desalentadores, a principios del siglo XX la ooforectomía bilateral se convirtió en un estándar de tratamiento, aunque nunca fue

**Tabla 1.** Descripción de terapias endocrinas en cáncer de mama avanzado.

Terapias endócrinas en cáncer de mama avanzado			
	Mecanismo de acción	Tasa de respuesta	Duración de respuesta
Ooforectomía <sup>12,16</sup>	Elimina producción estrógenos ováricos	30-35%	12-24 meses
Adrenalectomía quirúrgica <sup>13</sup>	Reducción producción andrógenos	30-40%	10-22 meses
Hipofisectomía <sup>19</sup>	Reducción ACTH, FSH, LH	40-80%	7-9 meses
Estrógenos <sup>36</sup>	Apoptosis regulada por el RE	20%	
Andrógenos <sup>35</sup>	Supresión de FSH y LH	20-25%	
Tamoxifeno <sup>88,89</sup>	Previene la unión del estrógeno al RE	20-50%	6-8 meses
Inhibidores de aromatasa <sup>102</sup>	Inhibición conversión de andrógenos a estrógenos al inhibir a la enzima aromatasa	30-50%	8-13 meses
Otros antiestrógenos <sup>107</sup>	Antagonista competitivo del RE	15-70%	7-16 meses
Análogo de LHRH <sup>12</sup>	Supresión de la producción de estrógenos ováricos	21-45%	4-6 meses
Inhibidores de CDK 4/6 <sup>121</sup>	Inhiben el ciclo celular	20-60%	6-25 meses

ACTH: hormona adrenocorticotrópica, FSH: hormona folículo estimulante, LH: hormona luteinizante, LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante, RE: receptor de estrógeno, CDK: ciclina dependiente de cinasa.

una práctica popular por la alta morbilidad asociada (15,16).

A mediados de los años 1950's, se introdujeron dos nuevas estrategias de tratamiento, la adrenalectomía bilateral y la hipofisectomía. Charles Huggins (17) introdujo la adrenalectomía bilateral seguido de sustitución con cortisol como una nueva estrategia de tratamiento. Se propuso que existía un componente hormonal que se originaba en las glándulas suprarrenales y que sostenía y propagaba la enfermedad en ciertos tipos de CM. Posteriormente, numerosas investigaciones confirmaron el efecto benéfico de la adrenalectomía en la regresión tumoral (18) tasas de respuestas de entre 30-40% y SG entre 10-22 meses (13).

En 1957, Luft y Olivecrona (19) reportaron que más del 50% de sus pacientes con CM avanzado se beneficiaban de realizarles hipofisectomía, y señalaron además que las pacientes con enfermedad indolente y aquellas

que habían respondido al tratamiento endocrino previo tenían mejores resultados después de la hipofisectomía (tasa de respuestas: 50-80% y SG 6 meses – años), esto a expensas de una alta tasa de mortalidad (5-10%) (20, 21). Sin embargo, para entonces no había medios para predecir qué pacientes con CM responderían. No fue sino hasta 1962, cuando Elwood Jensen *et al* (16) descubrieron la expresión de receptores de estrógeno en el tejido mamario como predictor de la respuesta a la terapia hormonal (16,22). Debido a la alta morbilidad, los tratamientos ablativos originales se reservaron para su uso en pacientes que experimentaban una recaída después de la supresión ovárica primaria (12).

Mas adelante, en los años ochentas, los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, que reducían la producción de estrógenos ováricos y sin la necesidad de realizar una cirugía fueron aprobados como tratamiento para mujeres premenopaúsicas en mujeres con CM avanzado (12).

## Identificación y cristalización de estrógenos (síntesis y evaluación en el laboratorio)

En 1929, el fisiólogo reproductivo Edgar Allen, quien estudiaba los cambios cíclicos ocurridos en el útero de ratones con ooforectomía bilateral (23), describió que el desarrollo del folículo ovárico precedía la aparición del estrato córneo en la vagina y que, inyectando fluido folicular, dichas células escamosas volvían a identificarse (24), demostrando el sitio de origen de la hormona. Con ayuda del bioquímico orgánico Edward Doisy (25), lograron purificar por primera vez la estrona utilizando una mezcla de soluciones acuosas ácidas y el extracto de folículo ovárico. Dicho extracto, una vez combinado con éter etílico y luego de varios procesos, pudo ser transformado en cristales que fueron purificados posteriormente. Estos resultados fueron presentados de forma preliminar en el 13° Congreso Internacional de Fisiología de Boston (26) y formalmente en un artículo en 1930 (27).

Al mismo tiempo y de forma independiente, Adolph Butenandt lograba la misma hazaña (28); pero fue a este último a quien le fue otorgado el Premio Nobel (junto con Leopold Ruzincka) por este descubrimiento, ya que fue el primero en publicar sus resultados en agosto de 1929 (29).

## Estrógenos y su relación con el cáncer

El descubrimiento de los estrógenos (estriol, estrona y estradiol) a partir de orina de mujeres embarazadas por Butenandt y Doisy (16), proporcionó el ímpetu para comprender mejor la estructura, biosíntesis, secreción y función de los diversos estrógenos.

Durante las décadas siguientes, se acumularon observaciones de que una pequeña cantidad de estas hormonas podría causar un crecimiento profundo de diversos tejido diana. Los estrógenos están involucrados en una

gran cantidad de procesos fisiológicos del cuerpo, así como también están relacionados con algunas patologías (30) MER-25 (ethamoxytriphethol. Por lo tanto, está claro que la esteroidogénesis ovárica tiene gran importancia en el desarrollo normal de la mama y en la génesis del CM (31).

Como hemos visto, el vínculo entre los estrógenos y el crecimiento y desarrollo del CM se ha reconocido durante más de un siglo, y la dependencia del CM en la acción estrogénica se reconoció por primera vez mediante la regresión inducida por la ooforectomía bilateral en mujeres premenopáusicas (13). Posteriormente, se correlacionó la función ovárica con la producción de estrógenos y el aislamiento de la proteína receptora de estrógenos, combinado con una mayor incidencia de tumores con receptores de estrógeno (RE) positivos en mujeres posmenopáusicas. A su vez, esto condujo a la identificación de una fuerte asociación entre la dosis de estrógeno y la duración de la exposición a este con un mayor riesgo de CM (31). Es por lo tanto lógico que el siguiente paso histórico haya sido la identificación de fármacos que actuaran sobre los estrógenos y sus receptores como tratamiento del CM.

## Tratamientos ablativos hormonales

Probablemente uno de los éxitos más importantes en el tratamiento del CM avanzado a principios del siglo XX fue la alteración del entorno endocrino interno tumoral a través de la terapia hormonal. El fundamento de este tratamiento es la dependencia bien demostrada de la mama a la estimulación hormonal (21).

Los primeros intentos de alterar el curso del CM en el ser humano mediante la administración de hormonas sexuales fueron ambiguos (32). En 1935, Haddow *et al.* observaron que algunos hidrocarburos cancerígenos con una ligera actividad estrogénica retardaban el crecimiento de los carcinomas mamarios, por lo que

iniciaron ensayos terapéuticos con los propios estrógenos en el tratamiento del CM avanzado (21,32).

El primer informe clínico del uso de andrógenos en el CM metastásico fue el de Ulrich y Loeser en 1939, que describieron el uso de propionato de testosterona para tratar el CM avanzado (33). La administración de esteroides androgénicamente activos a mujeres con CM avanzado se volvió una práctica común en ese entonces: se administraban 100 mg intramusculares de manera trisemanal, con lo que se lograban tasas de respuesta del 20-25%, con una mejoría en el control de síntomas del 50% (21,34,35). Los andrógenos podían utilizarse tanto en el período premenopáusico como en el posmenopáusico; y los estrógenos solo en pacientes posmenopáusicas.

A mediados de los años 1940's, y de manera paradójica, los estrógenos también formaban parte del arsenal del tratamiento del CM, principalmente para aquellas pacientes con lesiones en tejidos blandos (12).

Los primeros estudios realizados fueron con estrógenos sintéticos no esteroideos en dosis altas, como el etinilestradiol y dietilestilbestrol (DES)16 con lo que se lograba regresión tumoral hasta en un 20% de los casos, aunque a costa de una alta toxicidad (36).

Desafortunadamente, las pacientes que tenían una respuesta inicial favorable, eventualmente tenían un recrudescimiento del proceso de la enfermedad en meses o años (32). En la actualidad ambas terapias están proscritas.

### **Desarrollo temprano de antiestrógenos y eficacia en el tratamiento del CM**

El descubrimiento de hormonas estrogénicas producidas en el ovario por Edgar Allen y Edward Doisy en 1923 (37) impulsó la búsqueda de un antagonista tera-

péutico para reducir la incidencia de CM en individuos predispuestos a la enfermedad por su sensibilidad a las hormonas estrogénicas. Los primeros antiestrógenos no esteroideos MER-25 y clomifeno, fueron sintetizados como reguladores de la fertilidad en pacientes con anovulación, y posteriormente se descubrió su utilidad en otras patologías como el CM (16,30).

En 1958, Leonard Lerner *et al* (38) publicaron un artículo de referencia sobre las propiedades farmacológicas del primer antiestrógeno no esteroideo, el etamoxifetol (MER-25). Este compuesto fue descubierto de forma serendípica al encontrarse que tenía una estructura similar a la de los estrógenos (trifeniletileno), y que tenía una acción antiestrogénica débil pero constante en todos los modelos animales (39). Los doctores Roy Hertz de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) y Robert Kintner de la Universidad de Harvard, fueron los primeros en investigar su utilidad en el tratamiento de CM con resultados alentadores. Sin embargo, los estudios clínicos posteriores demostraron que el fármaco era demasiado tóxico para el uso general (causando alucinaciones, episodios psicóticos, pesadillas y alteraciones del sueño entre otros) (30). Posteriormente, se descubrió que un compuesto sucesor, el clomifeno (una mezcla de isómeros geométricos estrogénicos y antiestrogénicos de un trifeniletileno) también era inductor de la ovulación en mujeres subfértiles (38). En 1964, Herbst y colaboradores (40) demostraron que el citrato de clomifeno podría tener eficacia en pacientes con CM. Sin embargo, la evaluación clínica de estos compuestos para esas indicaciones nunca se llevó a cabo debido a la concentración del esfuerzo en el uso de clomifeno en la inducción de la ovulación en mujeres infértiles anovulatorias (30).

En 1960, se patentó trifeniletileno como una terapia anti-CM, siendo la nafoxidina, uno de sus derivados, la base estructural del lasofoxifeno, el primer modulador selectivo del RE. Posteriormente, se descubriría el tamoxifeno como base fundamental de la terapia hormonal en mujeres con CM (39).

## Descubrimiento del receptor de estrógeno – métodos de identificación y tipos de ensayo

A partir de la observación de que la cantidad de estrógeno requerida para su actividad fisiológica era mínima, Edward Jensen intuyó que probablemente influenciaba la reacción de numerosas moléculas que participaban en los fenómenos metabólicos (41) y observó la naturaleza temporal de la respuesta estrogénica, y la ausencia de oxidación de estradiol a estrona en vivo, es decir, el ejercicio de su actividad sin transformación metabólica (42). En 1960, junto con Jacobson, utilizando estradiol marcado con radio-isótopos, demostraron la absorción específica del mismo en el útero y la vagina de ratones castrados (22,43,44). Trabajos subsecuentes por Noteboom y Gorski demostraron que el sitio de unión era estereoespecífico y que podría tratarse de una proteína con actividad de nucleotidasa, de unión reversible (45) y más adelante, Toft y Gorski aislarían una macromolécula con las características esperadas en un receptor (46). En 1980, Jensen y Green produjeron anticuerpos monoclonales para determinar la existencia de proteínas receptoras de unión a estrógeno intracelulares (47) y más adelante, King utilizó dichos anticuerpos en tejido congelado de humanos donde observó tinción específica nuclear (48).

En 1986 el grupo liderado por Chambon logró clonar el gen del RE (49) y, utilizando estudios de mutagénesis, encontraron que el receptor consta de dominios de unión a DNA que contienen motivos dedos de zinc y dominios de unión a ligando (50), elementos estructurales clave de los factores de transcripción dependientes de ligando (51).

En 1966, un segundo RE fue identificado por Gustafsson y colaboradores. Este RE se expresaba predominantemente en células epiteliales de testículo y ovario y era homólogo al RE previamente descubierto en ciertas regiones (52). El primero fue renombrado

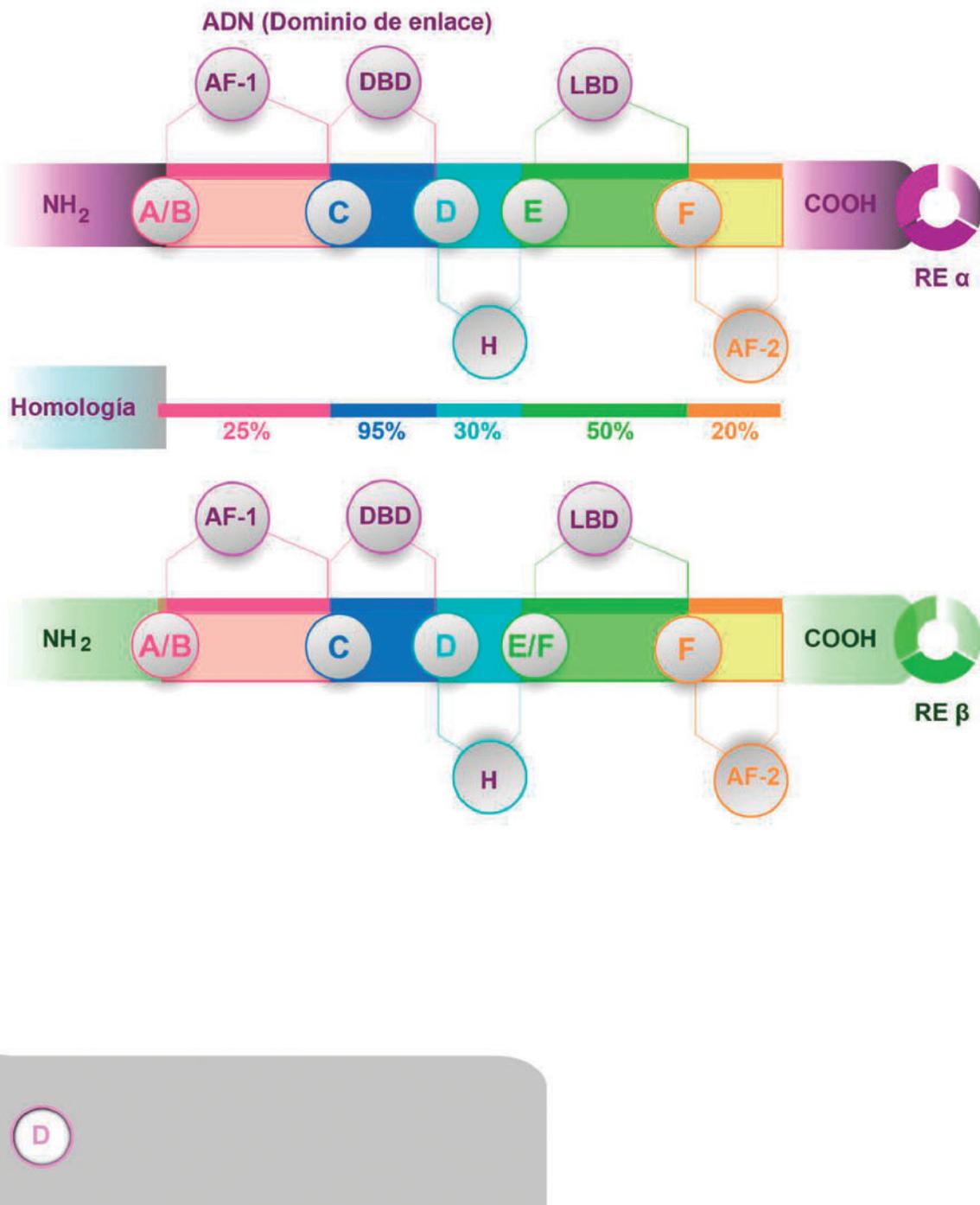
como RE $\alpha$  y este último fue denominado RE $\beta$  (Figura 1) (51).

En CM, el grupo de Jensen determinó que el consumo de estradiol era mayor que el detectado en el tejido mamario normal y que era posible determinar la expresión de RE en el tejido neoplásico, la cual es de predominio nuclear. Con ello definieron dos subtipos de tumores mamaros: RE positivos y RE negativos (53). Posteriormente, junto con otros grupos, observaron que medir la cantidad de receptor en el tumor (evaluado en la mastectomía), podía ayudar a predecir la respuesta a tratamientos hormonales y la recurrencia (54–58), para lo cual propusieron dos tipos de inmunoensayos (22): 1) Enzimático: mide la cantidad de receptor en el citosol, cuantificada a través de colorimetría usando una curva estandarizada; 2) Inmunocitoquímico: Usa cortes de micras de espesor del tumor, a los que se les aplica el método de peroxidasa-antiperoxidasa, con el cual se tiñe el núcleo de las células donde se localiza el receptor. Este último es el más utilizado en la actualidad.

Con lo anterior, fue posible identificar mejor a las pacientes que se beneficiarían de terapia hormonal y a su vez, disminuir tratamientos innecesarios a aquellas que no obtendrían ningún beneficio (59, 60).

## Mecanismo de acción de los estrógenos

Ambos receptores de estrógeno (RE $\alpha$  y RE $\beta$ ), pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares. Contienen seis dominios funcionales: amino terminal (A/B), de unión a ADN (C), de bisagra (D), de unión a ligando (E) y carboxi-terminal (F); ambos receptores son homólogos en los dominios C y E pero divergen en A/B, D y F (Figura 1). RE $\alpha$  se expresa mayormente en útero e hipófisis y en menor cantidad en hígado, hipotálamo, hueso, glándula mamaria, cérvix y vagina (29). A pesar de que la descripción del descubrimiento



**Figura 1.** Se muestran los seis dominios funcionales de ambos receptores de estrógeno (RE); así como la homología entre ambos. AF-1 y AF2: Dominios de activación funcional transcripcional 1 y 2. DBD: Dominio de unión a ADN. H: Dominio de bisagra. LBD: Dominio de unión a ligando 61.

de todas las vías de señalización del RE está fuera del ámbito de este artículo, un esquema detallado de los principales mecanismos de acción del RE se muestra en la Figura 2.

Aunque ambos receptores pueden encontrarse en el tejido mamario normal, RE $\alpha$  sólo se encuentra en el núcleo de algunas células epiteliales y regula el crecimiento y la elongación ductal (62); además, se ha encontrado en 50-80% de los tumores mamarios y su expresión se correlaciona con factores de buen pronóstico (63); mientras que RE $\beta$  se localiza en células epiteliales y estromales de la glándula mamaria normal y su expresión se ha visto disminuida en algunas neoplasias invasoras de esta región; además, algunos estudios sugieren que inhibe la función transactivadora de RE $\alpha$ , lo que le confiere propiedades antiproliferativas y otros han asociado la expresión positiva del receptor en células neoplásicas con un pronóstico favorable; sin embargo, aún hace falta más investigación en esta área (64).

### **Desarrollo de modelo murino para la investigación de CM hormonodependiente**

Gracias al trabajo de muchos investigadores que sentaron las bases (74-79), en 1958 Huggins presentó el primer modelo murino en el que era posible producir carcinomas mamarios en un período menor a 30 días al administrar 3-metilcolantrano (un compuesto aromático) a través del tracto gastrointestinal de ratas. Con ello logró demostrar tres hitos en el estudio del CM: 1) la mayoría de los tumores producidos por este método eran hormono-dependientes (cuando se retiraba el soporte hormonal interno del animal, la mayoría de los tumores disminuían de tamaño, y esta disminución era debido a la atrofia de las células epiteliales y no a necrosis de las mismas; 2) la administración de dihidrotestosterona también producía atrofia en las células neoplásicas, mientras que inducía proliferación del tejido mamario no neoplásico; 3) existía un por-

centaje bajo de tumores que continuaban creciendo a pesar del retiro de soporte hormonal, pero aún en estos se podían identificar áreas de atrofia coexistiendo con zonas de proliferación, por lo que no todas las células en un mismo tumor tenían la misma respuesta al tratamiento (80).

Estos hallazgos fueron de suma relevancia, ya que aunque el concepto de dependencia hormonal había sido establecido previamente en tumores provenientes de humanos, no había sido conseguido en modelos murinos; además, gracias a estos estudios fue que nació el concepto de terapia hormonal (81).

### **Desarrollo del tamoxifeno y actividad antitumoral**

En los años setentas el tamoxifeno fue el primer antiestrogénico no esteroideo que representó un cambio radical en el tratamiento del CM. El compuesto ICI 46474 (tamoxifeno) se sintetizó por primera vez en 1963 como un medicamento anticonceptivo (82). Sin embargo, por sus efectos estrogénicos paradójicos también fue estudiado como un medicamento para tratar la infertilidad por sus efectos inductores de ovulación en mujeres con amenorrea secundaria (83). Sin embargo, serendípicamente se descubrió que tenía un efecto antiestrogénico, ya que en estudios en ratas se encontró que la forma transisomérica del compuesto prevenía la implantación de embriones en el útero y causaba cornificación del epitelio vaginal como un efecto atípico al inhibir la respuesta de los estrógenos exógenos (82).

Estudios de laboratorio demostraron que, a nivel celular, el tamoxifeno se unía al RE citoplasmático pero que esto no provocaba síntesis de ADN a nivel nuclear actuando como un falso mensajero al bloquear la actividad del RE (84). En ratas se encontró que dependiendo de la dosis y del tejido en el que actuaba podía tener efectos pro o antiestrogénicos: en el tejido mamario tenía un fuerte efecto antiestrogénico, mientras

que en el epitelio uterino su efecto era proestrogénico (85). Más tarde, se confirmó que este efecto uterino aumentaba el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres tratadas crónicamente con tamoxifeno (86).

Los efectos antitumorales del tamoxifeno fueron descritos por V. Craig Jordan y colaboradores, al observar que prevenía la inducción y crecimiento de tumores mamarios inducidos por carcinógenos en ratas (87). En 1969 se realizó el primer estudio con tamoxifeno en pacientes con CM recurrente, encontrando remisión hasta en el 22% de los casos (88). Posteriormente, se llevaron a cabo otros estudios que confirmaron su efectividad en pacientes con CM avanzado, utilizándose principalmente en el contexto paliativo (89). Debido a su baja incidencia de efectos adversos, el estudio del tamoxifeno se extendió a etapas tempranas del CM, y con más de 30 mil pacientes incluidas en estudios aleatorizados se demostró una reducción de aproximadamente 25% en recaída y 17% en mortalidad en tumores con receptores hormonales positivos (90). Más adelante, al observarse en los estudios en adyuvancia que el uso de tamoxifeno disminuía la aparición de tumores contralaterales (aunado a la prevención de carcinogénesis en estudios con ratones), se llevaron a cabo estudios utilizando tamoxifeno en mujeres sin CM pero con alto riesgo de padecerlo, demostrándose una disminución en la incidencia de CM, por lo que se convirtió en el primer tratamiento preventivo para cualquier tipo de cáncer, sentando los principios de la quimioprevención (91,92).

Desde su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en 1977, el tamoxifeno se ha utilizado para tratar a millones de mujeres y hombres con CM RH positivos, y sigue siendo tratamiento de elección en algunos escenarios. A lo largo del tiempo ha demostrado tener efectos sobre la reducción de riesgo de aproximadamente 50% para recaída o aparición de nuevos tumores en pacientes con cáncer localizado (93). También se uti-

liza como tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía o tratamiento primario en mujeres no candidatas a cirugía. En el contexto metastásico ha demostrado tener un efecto en el crecimiento de la enfermedad, y adicionalmente, ha demostrado capacidad para disminuir el riesgo de cáncer en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer.

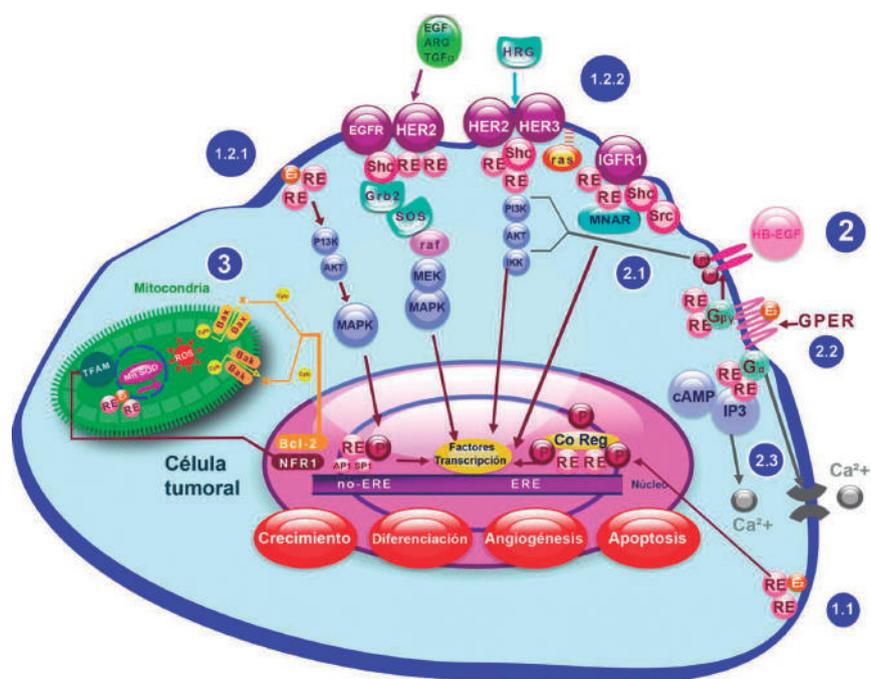
## **Descubrimiento de la aromataasa y producción extraglandular de estrógenos**

Desde los años treinta se tenía evidencia de que la testosterona podía convertirse en “hormonas femeninas”, y el estudio de la síntesis de los estrógenos permitió identificar metabolitos precursores que a su vez llevaron al reconocimiento del proceso de aromatización (94). Sin embargo, fue hasta los años ochenta cuando se logró la purificación de la enzima aromataasa, miembro de la familia citocromo P450, por Yoshio Owasa y colaboradores, y hasta el 2009 la cristalización de su estructura por Ghosh y colaboradores (95).

Por otro lado, Paul MacDonald, Pentti Siiteri y colaboradores fueron los primeros en describir la actividad aromataasa extraglandular (94), demostrando que el tejido adiposo era rico en aromataasa y la fuente principal de síntesis de estrógenos en mujeres posmenopáusicas (96). Además, estudios en mujeres posmenopáusicas mostraron que la conversión de androstendiona a estrógeno era mayor en sujetos con obesidad (97), lo que más adelante fue de interés para investigadores como un blanco terapéutico tanto para el CM como para otras patologías como la infertilidad.

## **Desarrollo de inhibidores de aromataasa esteroideos y no esteroideos**

En los años setentas, Harry y Angela Brodie probaron más de 100 inhibidores de aromataasa (IA) esteroideos,



**Figura 2.** Resumen de las vías de señalización del receptor de estrógeno (RE) descubiertas hasta el momento. 1) Vía genómica (nuclear): 1.1) Clásica: En esta vía el estrógeno se une al receptor para promover su dimerización y fosforilación (65), lo que permite la unión del complejo “ligando-RE” con co-reguladores esteroideos (Co Reg) y elementos de respuesta a estrógenos (ERE). 1.2) Vía alterna: 1.2.1) Independiente de ERE: El complejo “ligando-RE” interactúa con otros factores de transcripción como la Proteína Activadora 1 (AP1) y la Proteína Específica 1 (SP1) (66). 1.2.2) Independiente de ligando: Mediada por factores de crecimiento (EGFR, HER2, y receptor de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFR1)), que activan cascadas de proteínas cinasas (Ras-ERK; PI3K-Akt)66. Todas finalizan con cambios en la transcripción génica que regulan el crecimiento, diferenciación, apoptosis y angiogénesis celular; acciones moduladas por la estructura del ligando, el subtipo de receptor e isoforma, el gen promotor y el balance de co-activadores y co-represores (67,68). 2)Vía no genómica (citoplásmica) (69): Comienza con la union del ligando al Receptor de Estrógeno Unido a Proteina G (GPER) que lleva a la liberación de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  de proteínas G heterotriméricas. 2.1) Activación de cascadas de proteínas cinasas: La subunidad  $\beta$  activa metaloproteasas de matriz que liberan el EGF unido a Heparina, el cual es autofosforilado al unirse a su receptor, que activa las MAP cinasas Erk1/2 (induce transcripción de c-fos, Egr-1, ERR $\alpha$  y aromatasa en el núcleo) y PI3K (fosforila la cinasa Akt que fosforila a su vez al factor de transcripción FOXO3a en el núcleo). 2.2) Activación de ciclina de Adenosin Monofosfato(cAMP): La subunidad  $\alpha$  activa Adenolis Ciclasa en el citosol, que genera cAMP, el cual activa la Proteína Cinasa A que fosfolila a la proteína elemento de respuesta de unión con cAMP (CREB) que modifica la expresión de ciertas proteínas (Ej. Ciclina D1, que promueve el progreso del ciclo celular). 2.3) Activación de vías de calcio: La liberación de la subunidad  $\alpha$  de proteínas G heterotriméricas activa la Fosfolipasa C, que une Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato a diacilglicerol e IP3. Este último libera calcio, el cual activa diversas enzimas en el citosol y activa Erk1/2. La unión de estrógenos a GPER también facilita la apertura de canales L de calcio en la membrana citoplásmica. 3) Interacción núcleo-mitocondria: La transcripción nuclear de NRF1(Factor Respiratorio Nuclear 1) promueve la transcripción del factor mitocondrial TFAM (Factor FA de Mantenimiento del ADN mitocondrial) que a su vez regula genes codificados en el mtADN. En algunas células, RE interactúa con el loop-D del mtADN, lo que incrementa directamente la actividad de la enzima recolectora de ROS MnSOD (Manganasa-superóxido dismutasa) y del gen GPX1 (glutati6n peroxidasa) que las protegen de apoptosis inducida por oxidaci6n mediada por ROS (especies reactivas de oxígeno) (71). La interacci6n tambi6n es indirecta, a trav6s de las prote6nas de la familia de Bcl2, que controlan la integridad de la membrana externa mitocondrial impidiendo la salida de Citocromo-C (clave para la apoptosis) (72). Los estr6genos protegen a la c6lula de la apoptosis al favorecer la transcripci6n de Bcl2 (73).

lo que llevó a la identificación de la 1,4,6-androsta-triendiona y la 4-hidroxi androstenediona (4-OH-A) como los candidatos más prominentes (98). En colaboración con Charles Coombes, Paul Goss y Mitch Dowsett se lanzó el primer ensayo clínico con un IA selectivo (4-OH-A o formestano) para el tratamiento del CM en el Hospital Royal Marsden en Londres, Inglaterra, demostrándose su eficacia en pacientes que habían progresado al tratamiento con tamoxifeno (99). Más adelante, se reconoció que el formestano no era lo suficientemente potente para bloquear a la aromata-sa, y se buscaron inhibidores más potentes.

Con el reconocimiento de la inhibición de la aromata-sa como un blanco importante para el tratamiento del CM, varias compañías farmacéuticas contribuyeron con la identificación y el desarrollo clínico de inhibi-dores esteroideos y no esteroideos de la enzima aro-matasa. El primer agente de segunda generación fue el inhibidor CGS-16949A, fadrozole, que inhibía más eficazmente la producción de estrógenos pero inespe-radamente tenía también efecto al bloquear a la aldosterona y nunca tuvo un uso clínico (100,101). Poste-riormente, gracias a estudios preclínicos en ratones y cultivos celulares de CM (MCF.7Ca), se desarrollaron dos inhibidores de tercera generación reversibles no esteroideos, el anastrozol y el letrozol, y un inhibidor esteroideo, el exemestano. Diversos estudios mostraron que estos IA eran más efectivos y con un efecto más prolongado para reducir el volumen de los tumores que el tamoxifeno (94).

## Comparación entre los antiestrógenos y los IA

Estudios colaborativos, multicéntricos, multinaciona-les y aleatorizados que incluyeron alrededor de diez mil pacientes con CM, compararon directamente la efectividad de los IA contra el tamoxifeno en pa-cientes con cáncer avanzado (102). Todos demostra-ron superioridad en eficacia clínica, con un perfil de

toxicidad distinto. Los IA se asociaron con un incre-mento en el riesgo de osteoporosis, osteopenia, artralgias y mialgias, mientras que el tamoxifeno se asoció con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Estos estudios colocaron a los IA como primera línea en el tratamiento del cán-cer avanzado. Posteriormente, iniciaron los estudios en el contexto de enfermedad temprana con distintos diseños: comparación directa con tamoxifeno (ATAC, BIG-FEMTA), *switch* (MA-17, ABCSG-ARNO, BIG-1-98) y en la neoadyuvancia. En todos ellos también se demostró superioridad de los IA, y actualmente se consideran el tratamiento de primera elección para la adyuvancia en mujeres posmenopaúsicas (103). Recien-temente, también se ha probado su eficacia en estudios de prevención para pacientes con alto riesgo de desarrol-lar cáncer (104).

## Antagonistas del receptor de estrógeno (fulvestrant)

El desarrollo de moléculas pequeñas para el trata-miento del cáncer se ha enfocado en encontrar com-puestos que ocupen sitios de unión que afectan de forma directa la unión de proteínas. Sin embargo, otra opción es la inducción de degradación de proteí-nas mediante la desestabilización de receptores (105). Dado que los moduladores de los receptores de es-trógenos pueden tener efectos diversos dependiendo de su sitio de acción, este tipo de fármacos parece particularmente interesante para lograr la inhibición selectiva de estos receptores causando menos efectos adversos.

El descubrimiento de que la adición de un grupo deca-metileno en la posición 7 $\alpha$  del estradiol podía generar un antiestrógeno puro sin inhibir la unión con el recep-tor, llevó a la búsqueda de compuestos que carecieran de efectos sobre el endometrio, encontrándose así el ICI182780, ahora conocido como fulvestrant (106). Estudios *in vivo* e *in vitro* demostraron que el fulvestrant

tenía una potencia antiestrogénica incluso superior al tamoxifeno, y posteriormente los ensayos clínicos han demostrado que, en pacientes con CM avanzado, este compuesto tiene mayor tasa de beneficio clínico que otras hormonoterapias (107).

## **Cinasas dependientes de ciclinas y desarrollo del CM**

La pérdida de control del ciclo celular es una de las principales características de las células malignas. En el CM en específico, el estudio del ciclo celular y de los diferentes puntos de control y vías de regulación ha llevado a entender algunos mecanismos de resistencia a la hormonoterapia. A principios de los años noventa, estudios realizados en líneas celulares de CM detectaron la sobreexpresión de diversas ciclinas, particularmente D1 y E1, así como una asociación entre esta sobreexpresión y los desenlaces negativos de los pacientes (108).

Estudios adicionales detectaron que hasta el 45% de las biopsias tumorales de mama expresaban altos niveles de mRNA de Ciclina D1, por lo que se consideró que esta unidad regulatoria del ciclo celular participaba de forma predominante en el control de la proliferación celular en CM (109). Así mismo, se observó que uno de los factores más importantes para la oncogénesis en CM era la fosforilación de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) CDK4 y CDK6, que a su vez tenía como consecuencia la activación de la proteína del retinoblastoma (Rb) (110). Este fenómeno, acoplado a la desregulación de la expresión de ciclina D1, conducía a la progresión del ciclo celular y a la proliferación oncogénica (111).

## **Inhibidores de cinasas dependientes de Ciclina CDK 4/6**

Los primeros intentos farmacológicos se centraron en generar inhibidores no específicos de CDK, también

conocidos como inhibidores “pan-CDK”. El primero, y más estudiado, de dichos inhibidores fue el flavopiridol, que se utilizó en más de sesenta estudios en diferentes tipos de tumores (112). Sin embargo, los intentos iniciales fueron desalentadores, ya que las tasas de respuesta *in vivo* no se correspondieron con el efecto *in vitro*. La segunda generación de inhibidores se caracterizó por ser más específica, intentándose bloquear de forma selectiva algunas CDK, principalmente CDK1 y CDK2 (110). Dinaciclib, un inhibidor selectivo de CDK1, CDK2, CDK5 y CDK9, mostró beneficio en algunos tumores, pero tuvo resultados negativos en un ensayo aleatorizado fase II en CM (113). Los estudios iniciales de inhibidores de CDK, por lo tanto, no cumplieron con sus objetivos, principalmente debido a que su potencial de inhibición era leve y a la inadecuada selección de pacientes, ya que se estudiaron muchos tipos de tumores al mismo tiempo.

Para la tercera generación de inhibidores de CDK, el interés se centró en el desarrollo de fármacos que inhibieran CDK4 y CDK6, con la intención de generar la detención citostática del ciclo celular en G0/G1. Esto llevó al descubrimiento por parte de la empresa Pfizer del compuesto PD 0332991, que mostró una inhibición altamente específica de CDK4 y CDK6 después de su administración oral en ratones, y que hoy en día se conoce como palbociclib (114,115). Al mismo tiempo, Novartis llevó a cabo la demostración de la utilidad del inhibidor LEE011 (después conocido como abemaciclib) en líneas celulares de neuroblastoma (116) y liposarcoma (117), mientras que Eli Lilly mostró que otro inhibidor de CDK4 y CDK6, LY2835219 (ribociclib) tenía actividad farmacológica sobre células de melanoma, tanto solo como en combinación con quimioterapia (118, 119).

El siguiente paso fue la utilización de estos fármacos en el CM. Esto se vio motivado por la observación de que la resistencia al tratamiento endócrino parecía deberse a la falta de regulación en genes asociados a la proliferación que se encuentran regulados por el eje

CDK4/6-Rb (120). Hasta el día de hoy, los tres inhibidores de CDK4 y CDK6 han sido utilizados en por lo menos ocho ensayos clínicos aleatorizados fase III y en un estudio aleatorizado fase II en CM metastásico con RH positivos. En conjunto, estos estudios demuestran que, comparados con terapia hormonal en monodroga, el tratamiento con inhibidores de CDK4/6 más terapia hormonal se asocia con una mejoría significativa en SG, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta en pacientes con CM RH positivos (121).

### **Identificación de mutaciones en RE en pacientes con CM tratadas con hormonoterapia**

Con el advenimiento de las terapias hormonales, comenzaron también múltiples estudios para evaluar su efectividad. En retrospectiva se observó que era posible alcanzar regresión tumoral en más del 80% de las pacientes, pero estas duraban 12-18 meses en promedio y posteriormente, usualmente ocurría adaptación tumoral y recaída (122). Santen y colaboradores propusieron que lo anterior podría deberse a hipersensibilidad al estradiol por activación de MAP cinasa (123).

En 2009, Fuqua y colaboradores identificaron una transición de lisina por arginina en el residuo 33 del RE $\alpha$  (K303R) en lesiones malignas y premalignas de la mama que les confería hipersensibilidad a estrógenos y resistencia a tamoxifeno, y propusieron que el mecanismo de resistencia involucraba una unión entre el receptor mutante y la subunidad reguladora p85 $\alpha$  de la cinasa fosfatidilinositol-3-OH (PI3K) que llevaba al incremento de su actividad y activación de la vías de supervivencia de PKB/Akt; proponiendo esta mutación como un marcador predictor de respuesta a tratamiento, y al bloqueo de la vía PI3K/Akt como una estrategia de tratamiento en neoplasias resistentes a terapia hormonal (124).

A partir de ese momento, diversos investigadores identificaron mutaciones en la subunidad  $\alpha$  del RE (125,126) o en su ligando (127,128) hasta en 20% de las neoplasias que progresan después de terapia hormonal (129); proponiéndose como mecanismos clave en la activación del receptor independiente de estrógenos y la resistencia endocrina adquirida (130).

### **Presente y futuro del tratamiento del CM**

En los países desarrollados del mundo, donde el acceso al tratamiento del CM está menos obstaculizado por barreras del sistema de salud, la mortalidad por CM ha disminuido progresivamente entre los años noventas del siglo pasado y la actualidad (9,131). En el CM metastásico con RH positivos, específicamente, la supervivencia prácticamente se ha duplicado, pasando de 32 a 57 meses (132). Aunque esta mejoría puede ser atribuible a muchos factores, no hay duda de que el desarrollo de nuevos fármacos ha tenido un papel fundamental. Sin embargo, todavía existen importantes preguntas que contestar, particularmente en aquellas pacientes que desarrollan resistencia al tratamiento hormonal. Las vías futuras de investigación incluyen el estudio y tratamiento de tumores con mutaciones en el RE, el hallazgo de biomarcadores, y el uso de biopsias líquidas, con la intención de desarrollar tratamientos personalizados que permitan mejorar la supervivencia de estas pacientes.

### **Conclusiones**

La introducción y posterior evolución de muchos agentes endocrinos desde la década de 1970 ha transformado el tratamiento de las mujeres con CM (Figura 3). Estos avances han logrado un cambio en la práctica clínica actual, pasando de cirugías ablativas y quimioterapias agresivas, a tratamientos dirigidos y mejor tolerados, lo que ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes con CM.



**Figura 3.** Evolución cronológica de los descubrimientos más importantes en el tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

## Conflictos de interés

Yanin Chávarri Guerra ha recibido financiamiento para investigación de Roche y apoyo de viáticos de Pfizer. Los demás autores se declaran sin conflictos de interés.

## Agradecimientos

Agradecemos a la diseñadora Luí Balmonte por el diseño y elaboración de las figuras 1 y 2.

## Referencias

1. (IARC) IA for R on C, World Health Organization (WHO). Breast Cancer. Source: Globocan 2018. World Health Organization. 2018;876:2018-2019.
2. Bloom D. Breakaway: The global burden of cancer -challenges and opportunities. A report from the Economist Intelligence Unit Limited 2009. London: The Economist; 2009.
3. Bravo LE, García LS, Carrascal E, Rubiano J. Burden of breast cancer in Cali, Colombia: 1962-2012. *Salud Pública Mex.* 2014;56(5):448-456.
4. Soto-Perez-de-Celis E, Chavarri-Guerra Y. National and regional breast cancer incidence and mortality trends in Mexico 2001-2011: Analysis of a population-based database. *Cancer Epidemiol* 2016;41:24-33
5. Duarte C, Salazar A, Strasser-Weippl K, de Vries E, Wiesner C, Krush L et al. Abstract P5-13-12: Breast cancer in Colombia: A growing challenge for the health care system. *Cancer Res.*:1-6.
6. SEER\*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program NCI [consultado 14 septiembre 2020]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/explorer/>.
7. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC et al. Breast Cancer in Young Women in Latin America: An Unmet, Growing Burden. *Oncologist.* 2013;18(S2):26-34.
8. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019;321(3):288-300.
9. Shumway DA, Sabolch A, Jaggi R. Breast Cancer. *Med Radiol.* 2020:1-43.
10. Obeidat F, Ahram M, Al Khader A et al. Clinical and histopathological features of breast cancer in Jordan: Experience from a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(8):1206-1212.
11. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-2223.
12. Sainsbury R. The development of endocrine therapy for women with breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):507-517.
13. Dao TL, Huggins C. Metastatic cancer of the breast treated by adrenalectomy evaluation and the five-year results Chicago Materials and Methods The first series of patients treated ectomy , or by this operation combined with oophorectomy , consisted of 52 consecutive patients. *JAMA.* 1957;165(14):1793-1797.
14. Singh G. Oophorectomy in Breast Cancer-Controversies and Current Status. *Indian J Surg.* 2012;74(3):210-212.
15. Russell PW. Hypophysectomy in metastatic breast carcinoma. *J Kans Med Soc.* 1955;56(9):481-485.

16. Jensen EV, Block GE, Smith S, Kyser K DE. Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1971;34:55-.
17. Huggins C, Bergenstal DM. Inhibition of Human Mammary and Prostatic Cancers by Adrenalectomy. *Cancer Res.* 1952;12(2):134-141.
18. Friedman N, Jaffe HL, Rabwin MH, Rosenblum DH, Simkin B. Adrenalectomy for control of cancer of the breast. *Calif Med.* 1956;85(4):213-219.
19. Olivercrona RL and H. Hypophysectomy in the treatment of malignant tumors. *Cancer.* 1957;16(10):788-794.
20. Silverberg GD, Britt RH. Transsphenoidal hypophysectomy in the treatment of metastatic breast and prostate carcinoma. *West J Med.* 1979;130(3):191-195.
21. Lewison EF. The treatment of Advanced breast cancer. *Am J Nurs.* 62(10):107-110.
22. Khan S. Estrogen receptor and breast cancer: a historical perspective. *Cancer Drug Discov Dev.* 2019:1-14.
23. Allen E, Doisy EA. An Ovarian Hormone: Preliminary Report on Its Localization, Extraction and Partial Purification, and Action in Test Animals. *JAMA J Am Med Assoc.* 1923;81(19):2681-2683.
24. Doisy EA. An Autobiography. *Annu Rev Biochem.* 1976.
25. Herting T A. Allen and Doisy's "An Ovarian Hormone." *JAMA.* 1983;250(19).
26. Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone. Preliminary reports on its localization, extraction and partial purification and action in test animals. *J Am Med Assoc.* 1923;81(10):819-821.
27. Doisy EA. The crystals of the follicular ovarian hormone. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1930;27(5):417-419.
28. Butenandt A. Über "Progynon" ein kristallisiertes weibliches Sexualhormon. *Naturwissenschaften.* 1929;17(879). 29.
29. Santen RJ, Simpson E. History of estrogen: Its purification, structure, synthesis, biologic actions, and clinical implications. *Endocrinology.* 2019;160(3):605-625.
30. Lerner LJ, Jordan VC. Development of Antiestrogens and Their Use in Breast Cancer: Eighth Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res.* 1990;50(14):4177-4189.
31. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;102(1-5 SPEC. ISS.):89-96.
32. Haddon, A.. Influence of synthetic oestrogens upon advanced malignant disease. *Brit MedJ.* 1944;2:393-398.
33. Schwander H, Marvin HN. Treatment of carcinoma of the human breast with testosterone propionate: A report of five Cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1947;7(6):423-432.34.
34. Sala JM, Del Regato JA. Treatment of carcinoma of the endometrium. *Radiology.* 1962;79:12-17.
35. McGraw AB. Testosterone propionate in treatment of recurrent cancer of the breast. *Arch Surg.* 1948;57(3):385-390. 36.
36. Kennedy BJ. Massive Estrogen Administration in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Cancer.* 1962;15(5):641-648.
37. Allen E, Doisy E. An ovarian hormone preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA.* 1923;81(10):819.
38. Macgregor JI, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev.* 1998;50(2):151-196.
39. Craig Jordan V, McDaniel R, Agboke F, Maximov PY. The evolution of nonsteroidal antiestrogens to become selective estrogen receptor modulators. *Steroids.* 2014;90:3-12.
40. Herbst AL, Griffiths CT, Kistner RW. Clomiphene citrate (NSC-35770) in disseminated mammary carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 1964;43:39-41.
41. Jensen E V. On the Mechanism of Estrogen Action genic activity. *Perspect Biol Med.* 2018;6(1):47-60.
42. Jensen E V, Suzuki T, Kawashima T, Stumpf WE, Jungblut PW, DeSombre ER. A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. *Proc Natl Acad Sci.* 1968;59(2):632 LP-638.
43. Moore DD. A conversation with Elwood Jensen. *Annu Rev Physiol.* 2012;74:1-11.
44. Jensen E V., Jordan VC. The estrogen receptor: A model for molecular medicine. *Clin Cancer Res.* 2003;9(6):1980-1989.
45. Gorski J, Noteboom W. Stereospecific Binding of Estrogens in the Rat Uterus. *Arc Biochem Biophys.* 1965;111(3):559-568.
46. Toft D, Shyamala G, Gorski J. A receptor molecule for estrogens: studies using a cell-free system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967;57(6):1740-1743.
47. Greene GL, Fitch FW, Jensen E V. Monoclonal antibodies to estrophilin: Probes for the study of estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980;77(1):157-161.
48. King WJ, Greene GL. Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature.* 1984;307(5953):745-747.49.
49. Krust A, Green S, Argos P, et al. The chicken oestrogen receptor sequence: homology with v-erbA and the human oestrogen and glucocorticoid receptors. *EMBO J.* 1986;5(5):891-897.
50. Kumar V, Green S, Staub A, Chambon P. Localisation of the oestradiol-binding and putative DNA-binding domains of the human estrogen receptor. *EMBO J.* 1986;5(9):2231-2236.
51. Williams C, Lin CY. Oestrogen receptors in breast cancer: Basic mechanisms and clinical implications. *Ecan-cermedicalscience.* 2013;7(1):1-13. 52.
52. Kuiper GGJM, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JÅ. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(12):5925-5930.

53. Todd IDH. Prediction of Response in Cancer Therapy. *Br J Cancer*. 1972;26(5):423-423.
54. Jensen E V. Hormone dependency of breast cancer. *Cancer*. 1981;47(10):2319-2326.
55. Maass H, Engel B, Hohmeister H, Lehmann F, Trams G. Estrogen receptors in human breast cancer tissue. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;113(3):377-382.
56. Persijn JP, Korsten CB. Oestrogen Receptor in Human Breast Cancer Tissue and Response to Endocrine Therapy. *Br Med J*. 1973;2(5869):750.
57. Criss WE, Bland KI, O'Leary JP. Predictability of response to endocrine ablation in breast cancer. *South Med J*. 1975;68(6):714-716.
58. Meredith JT, McBride RC, Cerezo L. Estrogen receptors in breast cancer. *J Fla Med Assoc*. 1988;75(1):22-28.
59. Jensen E V. Estrogen Receptors in Hormone-Dependent Breast Cancers. *Cancer Res*. 1975;35:3362-3364.
60. Kaye AH, Laws ER. Historical Perspective. *Brain Tumors*. 2012:1-5.
61. Kwakowsky A, Milne M, Waldvogel H, Faull R. Effect of Estradiol on Neurotrophin Receptors in Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Relevance for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:2122.
62. Saji S, Jensen E V, Nilsson S, Rylander T, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptors alpha and beta in the rodent mammary gland. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(1):337-342.
63. Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: A dual role in cancer proliferation and invasion. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;51(1):55-67.
64. Saji S, Hirose M, Toi M. Clinical significance of estrogen receptor  $\beta$  in breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(SUPPL. 7):21-26.
65. Weigel NL. Steroid hormone receptors and their regulation by phosphorylation. *Biochem J*. 1996;319(3):657-667.
66. Rong C, Fasolt É, Corvin R, Hess J. Estrogen Receptor Signaling in Radiotherapy : From Molecular Mechanisms to Clinical Studies. 2018.
67. Katzenellenbogen BS. Estrogen receptors: Bioactivities and interactions with cell signaling pathways. *Biol Reprod*. 1996;54(2):287-293.
68. O'Malley BW. A life-long search for the molecular pathways of steroid hormone action. *Mol Endocrinol*. 2005;19(6):1402-1411. doi:10.1210/me.2004-0480.
69. Girgert R, Emons G, Gründker C. Estrogen signaling in ER $\alpha$ -negative breast cancer: ER $\beta$  and GPER. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(JAN):1-12.
70. Klinge CM. Estrogens regulate life and death in mitochondria. *J Bioenerg Biomembr* 2017;49(4):307-324
71. Liao TL, Lee YC, Tzeng CR, et al. Mitochondrial translocation of estrogen receptor  $\beta$  affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis. *Free Radic Biol Med*. 2019;134(October 2018):359-373.
72. Vona R, Ascione B, Malorni W, Straface E. Mitochondria and Sex-Specific Cardiac Function. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018:241-256.
73. Perillo B, Sasso A, Abbondanza C, Palumbo G. 17 $\beta$ -Estradiol Inhibits Apoptosis in MCF-7 Cells, Inducing bcl-2 Expression via Two Estrogen-Responsive Elements Present in the Coding Sequence. *Mol Cell Biol*. 2000;20(8):2890-2901.
74. Engelbreth-Holm J. Acceleration of the Development of Mammary Carcinomas in Mice by Methylcholanthrene. *Cancer Res*. 1941;1(2):109-112.
75. Bielschowsky F. The carcinogenic action of 2-acetylaminofluorene and related compounds. *Br Med Bull*. 1946;4(5-6):382-384. 76.
76. Bielschowsky F. Distant tumours produced by 2-amino- and 2-acetyl-amino-fluorene. *Br J Exp Pathol*. 1944;25(1).
77. Geyer RP, Bryant JE, Bleisch VR, Peirce EM, Stare FJ. Effect of Dose and Hormones on Tumor Production in Rats Given Emulsified 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracene Intravenously. *Cancer Res*. 1953;13:503-506.
78. Shay H. Development of adenocarcinoma of the breast in the wistar rat following the gastric instillation of methylcholanthrene. *J Natl Cancer Inst*. 1949;10(2):255-266.
79. Cantarow A, Stasney J, Paschkis KE. The Influence of Sex Hormones on Mammary Tumors Induced by 2-Acetylaminofluorene. *Cancer Res*. 1948;8(9):412-417.
80. Huggins C, Morii S, Grand LC. Mammary cancer induced by a single dose of polynuclear hydrocarbons: routes of administration. *Ann Surg*. 1961;154(6):315-318.
81. Walsh PC. How Charles Huggins made his nobel prize winning discovery-in his own words: An historic audio recording. *Prostate*. 2012;72(16):1718-1718.
82. Harper K, Walpole AL. A New Derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. *J Reprod Fert*. 1966;13:101-119.
83. Klopper A, Hall M. New Synthetic Agent for the Induction of Ovulation: Preliminary Trials in Women. *Br Med J*. 1971;1(5741):152-154.
84. Jordan VC. A current view of tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *Br J Pharmacol*. 1993;119:507-517.
85. Jordan VC. Antiestrogenic and antitumor properties of tamoxifen in laboratory animals. *Cancer Treat Rep*. 1976;60(10):1409-1419.
86. Satyaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R. Estrogen-like Effects of Tamoxifen on Human Endometrial Carcinoma Transplanted into Nude Mice. *Cancer Res*. 1984;44(9):4006-4010.
87. Jordan VC, Koerner S. Tamoxifen (ICI 46,474) and the human carcinoma 8S oestrogen receptor. *Eur J Cancer*. 1975;11(3):205-206.

88. Cole MP, Jones CTA, Todd IDH. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer an early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer*. 1971;25(2):270-275.
89. Jordan VC. Tamoxifen: A most unlikely pioneering medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(3):205-213.
90. Breast E, Trialists C, Group C. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet* . 1998;352(9132):930-942.
91. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM. Re: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study [1]. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1504.
92. Cuzick J. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomised prevention trial. *Lancet*. 2002;360(9336):817-824.
93. Jordan VC. Tamoxifen as the first targeted long-term adjuvant therapy for breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):1-20.
94. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: Saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev*. 2009;30(4):343-375.
95. Ghosh D, Griswold J, Erman M, Pangborn W. Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*. 2009;457(7226):219-223.
96. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PF, Siiteri PK, MacDonald PC. Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;38(3):476-479.
97. Grodin JM, Siiteri PK, MacDonald PC. Source of estrogen production in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Surv*. 1973;28(9):654-656.
98. Schwarzel WC, Kruggel WG, Brodie HJ. Studies on the Mechanism of Estrogen Biosynthesis. VIII. The Development of Inhibitors of the Enzyme System in Human Placenta. *Endocrinology*. 1973;92(3):866-880.
99. Coombes RC, Goss P, Dowsett M, Gazet JC, Brodie A 1984 4-Hydroxyandrostenedione in treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Lancet* 1984;2(8414):1237-1239.
100. Steele RE, Mellor LB, Sawyer WK, Wasvary JM, Browne LJ 1987 In vitro and in vivo studies demonstrating potent and selective estrogen inhibition with the nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 16949A. *Steroids*. 1987;50(1-3):147-161.
101. Trunet PF, Mueller P, Girard F, Aupetit B, Bhatnagar AS, Zognbi F, Ezzet F, Menard J 1992 The effects of fadrozole hydrochloride on aldosterone secretion in healthy male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 74:571-576. 1992:1992.
102. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*. 2002;95(9):2006-2016. 103.
103. Janni W, Hepp P. Adjuvant aromatase inhibitor therapy: Outcomes and safety. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(3):249-261.
104. Behan LA, Amir E, Casper RF. Aromatase inhibitors for prevention of breast cancer in postmenopausal women: A narrative review. *Menopause*. 2015;22(3):342-350.
105. Lai AC, Crews CM, Haven N. Induced protein degradation. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(2):101-114.
106. Carlson RW. The history and mechanism of action of fulvestrant. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(SUPPL. 1):S5.
107. Robertson JFR, Jiang Z, Di Leo A, et al. A meta-analysis of clinical benefit rates for fulvestrant 500 mg vs. alternative endocrine therapies for hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Breast Cancer*. 2019;26(6):703-711.
108. Sutherland RL, Musgrove EA. Cyclins and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9(1):95-104.
109. Buckley MF, Sweeney KJ, Hamilton JA, Sini RL, Manning DL, Nicholson RI, deFazio A, Watts CK, Musgrove EA SR. Expression and amplification of cyclin genes in human breast cancer. *Oncogene*. 1993;8(8):2.
110. Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, Knudsen ES. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130-146.
111. Bartkova J, Lukas J, Müller H, Lützhøt D, Strauss M, Bartek J. Cyclin D1 protein expression and function in human breast cancer. *Int J Cancer*. 1994;57(3):353-361.
112. Sedlacek HH, Czech J, Naik R, et al. Flavopiridol (L86 8275; NSC 649890), a new kinase inhibitor for tumor therapy. *Int J Oncol*. 1996;9(6):1143-1168.
113. Mita MM, Joy AA, Mita A, et al. Randomized phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor Dinaciclib (MK-7965) vs. capecitabine in patients with advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(3):169-176.
114. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther*. 2004;3(11):1427-1437.
115. Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, et al. Discovery of a potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem*. 2005;48(7):2388-2406.
116. Rader J, Russell MR, Hart LS, et al. Dual CDK4/CDK6 inhibition induces cell-cycle arrest and senescence in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(22):6173-6182.

117. Zhang YX, Sicinska E, Czaplinski JT, et al. Antiproliferative effects of CDK4/6 inhibition in CDK4-amplified human liposarcoma in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(9):2184-2193
118. Gelbert LM, Cai S, Lin X, et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: In-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2014;32(5):825-837.
119. Tate SC, Cai S, Ajamie RT, et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res*. 2014;20(14):3763-3774.
120. Christine Desmedt CS. The most prominent predictor of clinical outcome in breast cancer. *Cell Cycle*. 2006;(April):853-858.
121. Khera R, Kondamudi N, Zhong L, Vaduganathan M, Parker J, Das SR. Temporal Trends in Heart Failure Incidence Among Medicare Beneficiaries Across Risk Factor Strata, 2011 to 2016. *JAMA Netw*. 2020;3(10):1-13.
122. Santen RJ, Manni A, Harvey H, Redmond C. Endocrine Treatment of Breast Cancer in Women. *Endocr Rev*. 1990;11(2):221-65.
123. Shim W, Conaway M, Masamura S, Yue W, Wang J, Kmar R et al. Estradiol Hypersensitivity and Mitogen-Activated Protein Kinase Expression in Long-Term Estrogen Deprived Human Breast Cancer Cells in Vivo. *Endocrinology*. 2000;2000;141(1):396-405.
124. Barone I, Cui Y, Herynk M, Corona-Rodriguez A, Giordano C, Selever J et al. Expression of the K303R Estrogen Receptor  $\alpha$  Breast Cancer Mutation Induces Resistance to an Aromatase Inhibitor via Addiction to the PI3K/Akt Kinase Pathway. *Cancer Res*. 2009;69(11):4724-4732.
125. Merenbakh-Lamin K, Ben-Baruch N, Yeheskel A, Dvir A, Soussan-gutman L, Jeselsohn R et al. D538G Mutation in Estrogen Receptor-  $\alpha$  : A Novel Mechanism for Acquired Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Res*. 2013;73(23):6856-6865.
126. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton G, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo A et al. Emergence of Constitutively Active Estrogen Receptor-  $\alpha$  Mutations in Pretreated Advanced Estrogen Receptor – Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2014;20(7):1757-1767.
127. Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr R, Will M et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1439-1445.
128. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro R, Cao X et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet*. 2013;45(12):1446-1451.
129. Harrod A, Fulton J, Nguyen VTM, Periyasamy M, Ramos-García L, Lai C et al. Genomic modelling of the ESR1 Y537S mutation for evaluating function and new therapeutic approaches for metastatic breast cancer. *Oncogene*. 2017;36(16):2286-2296.
130. Toy W, Weir H, Razavi P, Lawson M, Goepfert A, Mazzola A et al. Activating ESR1 Mutations Differentially Affect the Efficacy of ER Antagonists. *Cancer Discov*. 2017;7(3):277-287.
131. Webb PM, Cummings MC, Bain CJ, Furnival CM. Changes in survival after breast cancer: Improvements in diagnosis or treatment?. *Breast*. 2004;13(1):7-14.
132. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CX, Stout NK, Sledge G et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):1-10.

**Recibido:** Octubre 27, 2020  
**Aceptado:** Noviembre 03, 2020

**Correspondencia:**  
Yanin Chávarri Guerra  
yaninchg@gmail.com