

## IMPORTANCIA DE LOS RECEPTORES HORMONALES EN EL CÁNCER DE MAMA

### IMPORTANCE OF HORMONE RECEPTORS IN BREAST CÁNCER

Nohelia Muñoz Ordoñez\*, Beatriz Eugenia Bastidas\*\*, Ligia Isidora Castro\*\*\*.

#### RESUMEN

*El fundamento del diagnóstico del cáncer de mama es la confirmación histológica del mismo. Entre los métodos diagnósticos realizados sobre las piezas de biopsia y/o los especímenes quirúrgicos de las pacientes, el análisis de los receptores hormonales ofrece información para la prescripción correcta de los tratamientos endocrinos utilizados en la actualidad, además de tener utilidad como factor pronóstico, determinar el riesgo de recidiva, realizar el seguimiento post tratamiento y evaluar la respuesta al mismo. La obtención de muestras de tejido tumoral permiten determinar otros factores pronósticos y predictivos como la clasificación histopatológica del tumor, su tamaño, el número de ganglios linfáticos positivos y el compromiso linfovascular; todos ellos de importancia en el manejo integral, con el fin de mejorar la calidad y expectativa de vida de las pacientes.*

**Palabras clave:** *cáncer de mama, factores pronóstico, receptores hormonales.*

#### ABSTRACT

*The basis of the diagnosis of breast cancer is the histological confirmation of it. In the diagnostic methods performed on biopsy specimens and / or surgical specimens of patients, analysis of hormone receptors, provides information to the appropriate prescription of the endocrine treatments used today, in addition to having utility as a prognostic factor in determining the risk of recurrence post treatment and evaluate the response. To obtain tumor tissue, also allows to determine prognostic and predictive factors such as histopathological classification of the tumor, its size, number of positive lymph nodes and lymph-vascular commitment, all of them very important in a integrated treatment, in order to improve the quality and life expectancy of patients.*

**Keywords:** *breast cancer, prognostic factors, hormone receptors.*

---

\* Universidad del Cauca, Residente, Facultad Ciencias de la Salud, Departamento de Anatomía Patológica

\*\* Universidad del Cauca, Profesora asociada, Facultad Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina social y salud Familiar, Facultad Ciencias de la Salud

\*\*\* Universidad del Cauca, Profesora titular, Médica Patóloga, Facultad Ciencias de la Salud, Departamento de Patología

**Correspondencia:** Ligia Castro, Departamento de Patología, Hospital Universitario San José. Popayán, Colombia.  
Teléfono 8234508. Correo electrónico: nmunozor@hotmail.com

## ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

El carcinoma de mama, es la neoplasia maligna no cutánea más común en las mujeres tanto en países desarrollados como en los países en vía de desarrollo y representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se considera que una de cada ocho mujeres tendrá Cáncer de mama en algún momento de su vida y una de cada cinco mujeres con cáncer mamario morirá por la enfermedad (1).

La incidencia varía mucho en todo el mundo, con tasas de hasta 99,4 por 100.000 habitantes en América del Norte. Europa oriental, América del Sur, África austral y Asia occidental presentan incidencias moderadas; la incidencia más baja se da en la mayoría de los países africanos. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento global del número de casos diagnosticados (2). En Latinoamérica también se ha visto reflejado ese aumento, con variaciones moderadas entre los países; por ejemplo, en México, para el año 2008 se reportó una incidencia anual de 27.2 por 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 8,9 por 100.000 mujeres, representando la primera causa de muerte por enfermedad maligna en pacientes mayores de 25 años de este género, superando al cáncer cérvico-uterino. En Argentina, se encontró una incidencia de 74 por 100.000 mujeres y una mortalidad de 21.8 por 100.000 mujeres, con 18.712 casos nuevos en mayores de 25 años en el 2008 y representa el principal tumor en mujeres tanto por su incidencia como por su mortalidad (3).

En Colombia cada año se diagnostican cerca de 7 mil mujeres con cáncer de seno de las cuales alrededor de 2.500 mueren por dicha causa, según cifras del sistema de registro de cáncer de la Organización Mundial de la Salud, Globocan 2008, DANE y Ministerio de la Protección Social. La tasa de incidencia fue de 36.4 por 100.000 habitantes, donde se destaca que la mayor proporción fue en San Andrés y Providencia, seguido por Valle del Cauca, Atlántico, Quindío y Bogotá con 51, 45.8, 43.5 y 43.3 por 100.000 habitantes respectivamente. El Departamento del Cauca tuvo una incidencia de 20.8 y el Área Amazónica (Amazonas, Guainía, Guaviare, Vichada y Vaupés) presentó la menor incidencia con 10.2 por 100.000 habitantes (4).

Contrariamente a lo observado con el incremento de la incidencia, en países desarrollados, como Estados Unidos, Australia y algunos países de Europa Occidental, la mortalidad muestra una declinación desde finales de la década de 1980. Esto se atribuye a diversos factores, tales como los progresos terapéuticos (hormonoterapia adyuvante), la detección temprana y, quizás, la mayor prevención mediante las modificaciones de los estilos de vida de la población a riesgo (5).

## METODOLOGÍA

Mundialmente se han hecho numerosas publicaciones que indican que la determinación de los receptores hormonales en

el cáncer de mama es un factor pronóstico y predictor de la respuesta al tratamiento hormonal. Dada la importancia epidemiológica del cáncer de mama a nivel mundial, se decidió hacer una revisión de tema sobre la influencia hormonal en el cáncer de mama, con el fin de obtener información actualizada al respecto.

Para la realización de esta revisión se recurrió a la búsqueda de bibliografía concerniente al tema en libros de texto de medicina, los artículos originales y revisiones de tema. Se accedió a la información virtual a través de los buscadores: Pub Med, Science Direct y Proquest utilizando los siguientes términos en varias combinaciones: “breast cancer”, “receptor hormonal”, “epidemiology”, “risk factors”, “diagnosis”, “inmunohistoquímico”, “HER2/neu”. La búsqueda de información se limitó a artículos en inglés y español que hubiesen sido publicados entre enero de 2000 y diciembre de 2012. Se encontraron 58 publicaciones de las cuales se seleccionaron 23 que aportaban información valiosa y confiable sobre el tema.

### A. Papel de los Estrógenos en el cáncer de mama

Existen importantes evidencias que implican a los estrógenos en la formación del cáncer de mama; entre ellas están:

- La administración de Estrógenos en una variedad de animales, incluidos micos, ratas y hámster, aumenta la incidencia de cáncer en diferentes órganos incluyendo la glándula mamaria, útero, vagina, testículo y riñón (6).
- Estudios epidemiológicos en mujeres indican un aumento en la incidencia de cáncer de mama con el uso prolongado de estrógenos en altas dosis en forma de anticonceptivos orales o en terapias de reemplazo hormonal (7).
- Las mujeres que presentan una menarca temprana o menopausia tardía, tienen un aumento del riesgo de cáncer de mama (8,9).
- La administración de Tamoxifeno (Antiestrógeno) profiláctico en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, disminuye el riesgo de sufrir la enfermedad (10).
- Altos niveles de estrógenos séricos se correlacionan con incremento del riesgo de cáncer de mama (8).

Las acciones de los estrógenos están reguladas por receptores específicos conocidos como Receptores de Estrógenos (RE), los cuales pertenecen a la superfamilia de receptores hormonales nucleares, constituida por aproximadamente 150 miembros. Cronológicamente, los receptores de estrógenos fueron descubiertos a principios de los años 60; en 1986 se clonó el gen del Receptor estrogénico (RE), pero sólo hasta 1995, se tuvo noticia de la existencia de un segundo tipo de receptor estrogénico llamado el RE $\beta$ . A partir de entonces, el RE original pasó a de-

nominarse RE $\alpha$ . Ambos receptores son independientes, codificados por distintos genes; así, el gen del RE $\alpha$  está localizado en el brazo largo del cromosoma 6 en humanos, mientras que el RE $\beta$  está ubicado en la banda q22-24 del cromosoma 14 (11), cada uno con propiedades diferentes para unirse a ligandos y cuya supresión da lugar a fenotipos totalmente diferentes. Ambos genes tienen distintos patrones de expresión tisular, con expresiones exclusivas en algunos tipos celulares y expresión conjunta en otros.

En ausencia de la hormona, los receptores de estrógeno se encuentran inactivos, principalmente localizados en el citoplasma. La unión de la hormona al receptor pone en funcionamiento un cierto número de eventos que comienzan con la migración del receptor desde el citoplasma al núcleo celular, la dimerización del receptor y la unión de este dímero a unas secuencias específicas de ADN conocidas como elementos de respuesta a hormonas. El complejo receptor/ADN recluta entonces otras proteínas implicadas en la transcripción de los genes diana para así expresar determinadas proteínas que darán lugar a variaciones en la función celular. Los receptores de estrógeno también tienen un dominio de unión al ADN y pueden actuar como factores de transcripción directamente o por medio de coactivadores, para regular la producción de proteínas.

El mecanismo molecular por el cual los estrógenos aumentan el riesgo de cáncer de mama no está claro. Datos recientes sugieren que los receptores de Estrógenos  $\alpha$  y  $\beta$  pueden tener diferentes roles en la formación y / o la progresión del cáncer de mama, ya que se ha visto que la proliferación celular y el aumento de la formación de tumores se produce solo cuando está presente el RE $\alpha$ . En contraste, la unión del estrógeno con el RE $\beta$ , inhibe la proliferación celular y previene la formación de tumores en un modelo estudiado en ratones. Además, se ha encontrado que ciertos metabolitos intermediarios de los estrógenos pueden generar radicales libres del oxígeno que, al unirse al ADN, alteran su estructura induciendo mutaciones (6).

## B. Progesterona y cáncer de mama

Los receptores de progesterona (RP) y los de estrógenos (RE) son coexpresados tanto en la mama normal como en los tejidos reproductivos de la mujer y sus ligandos influyen en las acciones del otro. Normalmente, los RP son inducidos por el estradiol, lo que conduce a la expresión de dos isoformas diferentes, transcritas por el mismo gen. Los dos receptores de Progesterona llamados A y B (RP-A y RP-B) son idénticos excepto que el último tiene 164 aminoácidos adicionales en el segmento N-terminal, lo que le proporciona una fuerte función de activación de la transcripción. La expresión de las dos isoformas de RP es similar en los tejidos humanos normales, pero la relación de los dos receptores varía ampliamente en los tumores. Esto es importante ya que los dos RP son funcionalmente distintos y tienen efectos represores diferentes so-

bre el RE. Los resultados de los estudios muestran, en primer lugar, que los tumores que expresan el RP-A tienen la mitad del tamaño de aquellos que expresan RP-B y en segundo lugar, que el tratamiento con Tamoxifen inhibe el crecimiento de tumores que expresan RP-A, mientras que los tumores con RP-B, no se ven afectados. Rutinariamente el total de los receptores de progesterona se mide en los cánceres de mama una guía para el tratamiento, ya que se presume que son marcadores de un receptor estrogénico funcional. Sin embargo, los tumores positivos para RP, con independencia del tratamiento, tienen un mejor pronóstico que los tumores negativos, por razones desconocidas. Aunque los ensayos clínicos actuales miden RP total y no pueden distinguir entre las dos isoformas, ahora sabemos que los dos RP se expresan en forma desigual en los cánceres de mama (12).

La diferente expresión de receptores para estrógenos (RE) y progesterona (RP) en las células tumorales genera distintas características clínicas, histopatológicas y moleculares; por ejemplo producen diferentes respuestas a la hormonoterapia (13). La positividad de expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) se correlaciona con tumores de bajo grado histológico que responden al tratamiento hormonal, sobre todo en pacientes post-menopáusicas. Por lo tanto, son factores altamente predictivos de respuesta a terapia hormonal, modalidad ampliamente utilizada como terapia adyuvante en el Cáncer de mama avanzado (14).

## C. HER 2 neu en el cáncer de mama

El gen ERBB2 más conocido como HER2, se localiza en el cromosoma 17q11e21; codifica una glicoproteína transmembrana con actividad de tirosina quinasa, la HER-2/neu, la cual está relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico, expresado en la superficie de las células epiteliales normales de la mama.

La activación de HER-2/neu, a través de la autofosforilación en residuos de tirosina, desencadena sucesos de señalización intracelular, que son cruciales para el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia de las células tumorales (15). La sobreexpresión de la proteína HER2 y la expresión del gen HER2 están estrechamente correlacionados, se pueden demostrar con diferentes técnicas como la inmunohistoquímica (para visualizar la proteína) y la técnica de hibridación in situ (para visualizar el gen). Ninguno de estos dos métodos deben considerarse "estándar de oro" para la verdadera demostración de HER2; pues ambos métodos tienen ventajas y desventajas y se complementan entre sí; por ejemplo, en los casos de resultado indeterminado o equivoco (2+) por la prueba de inmunohistoquímica, se requiere un análisis de genes con hibridación in situ para confirmar la amplificación de HER2 (1).

La expresión de HER 2 ha sido evaluada en el cáncer invasivo de mama por alrededor de 25 años. Los estudios han demos-

trado que el gen es amplificado en cerca del 15% de los pacientes con carcinoma primario de mama (16). Recientes estudios han demostrado que los cánceres de mama invasivos HER2 positivos, responden favorablemente a la terapia dirigida a la proteína HER2 (Trastuzumab y Lapatinib) (16). Además, la amplificación de HER2 puede predecir la respuesta a la quimioterapia con Antraciclinas (1).

#### **D. Importancia de la determinación de los receptores hormonales en el cáncer de mama**

El tratamiento actual del cáncer de mama está condicionado a su clasificación molecular, por lo tanto, la evaluación de estado de receptores hormonales es uno de los determinantes importantes de la terapia.

El uso de la terapia hormonal para tratar el cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos se ha estudiado durante más de un siglo y es uno de los avances más estudiados en la era actual de la medicina personalizada(17). 60 a 70% de todos los cánceres primarios de mama en humanos, son dependientes de estrógenos y expresan receptores tanto para estrógenos como para progesterona, además de la amplificación y/o sobreexpresión del gen HER 2. Los tumores positivos para el receptor de Estrógenos y negativos para el receptor de Progesterona, presentan una tasa de respuesta al tratamiento de aproximadamente el 30%. Los tumores con ambos receptores positivos, poseen una tasa de respuesta que se aproxima al 70%. Si no existe ninguno de los receptores, las tasas de respuesta objetiva son menores del 10%. La incidencia de cánceres negativos al receptor de estrógenos (RE) aumenta hasta los 50 años de edad y después se estabiliza o disminuye; por el contrario el cáncer mamario positivo para RE continua aumentando después de esa edad (18).

#### **Subtipos moleculares de cáncer mamario**

En la última década, el uso de microarreglos basados en técnicas de expresión génica ha ampliado el conocimiento sobre la diversidad biológica del cáncer de mama y ha dado lugar a una nueva clasificación molecular del Carcinoma ductal invasivo sin tipo especial. Se han identificado 5 patrones principales de expresión genética que son: luminal A, luminal B, similar a la mama normal, similar a las células basales y HER2 positivo.

Estas clases moleculares guardan relación con el pronóstico y la respuesta al tratamiento por lo que han adquirido importancia clínica (19). Aparte de sus diferencias a nivel molecular, estos grupos también tienen diferentes características epidemiológicas, patológicas y clínicas. A pesar de sus características distintas, los subtipos se pueden dividir en dos grandes grupos en función del estado de la expresión de los receptores de Estrógenos (ER), es decir, grupos ER-positivos y ER negativos dada la abrumadora diferencia entre ellos (20). Estudios recientes incluyen además para la clasificación, el

marcador Ki67, un indicador de la tasa de proliferación celular; la cual se correlaciona con el comportamiento biológico del tumor y es de especial utilidad para diferenciar los subtipos luminales. Cheang y cols. establecieron un punto de corte para dicho marcador en 14 %, para distinguir subtipos Luminales A y B, pues este corte ha demostrado tener una sensibilidad del 72 % y una especificidad del 77 % para identificar los tumores Luminal B (25).

#### **I. Grupo de Estrógenos positivos: Subtipos Luminal A y Luminal B**

Este grupo de cáncer de mama positivos para receptores de Estrógenos se dividen en 2 subtipos:

- **Luminal A:** corresponde al grupo de tumores con receptores de estrógenos positivos, HER2 negativos e índice de proliferación celular estimado con el Ki67 menor al 14%. Es el grupo más amplio, entre el 40 y el 55% de todos los carcinomas ductales invasivos de tipo no especial. La mayoría son bien o moderadamente diferenciados y suelen presentarse en mujeres postmenopáusicas. Este grupo de tumores generalmente tienen un crecimiento lento y responden bien a los tratamientos hormonales, sin embargo solo un pequeño porcentaje de ellos, tienen adecuada respuesta a la quimioterapia convencional (21).

- **Luminal B:** comprende entre el 15 y el 20% de los carcinomas ductales invasivos. Expresan receptores de estrógenos y progesterona positivos, pero en general tienen un grado histológico más alto, una tasa de proliferación más elevada estimada por un Ki67 mayor o igual a 14% y algunas veces pueden tener sobreexpresión de HER2, por lo que son conocidos como cánceres Triple positivos. Clínicamente se diferencian del Luminal A porque tienen mayor probabilidad de dar metástasis a ganglios linfáticos y pueden no responder a la quimioterapia (21).

#### **II. Grupo de Estrógenos Negativos: subtipos Basal-like, similar a la mama normal y HER 2 positivos**

- **Basal-like:** corresponden de 13 al 25% de los carcinomas ductales invasores; se caracterizan por la ausencia de receptores de Estrógenos, Progesterona y HER2 (Triple negativos), además tienen expresión de marcadores de células mioepiteliales (citoqueratinas, P cadherina, p63, laminina), de células madre (citoqueratina 5 y 6) (21) y marcadores no epiteliales (Vimentina, Actina de músculo liso); los cuales se utilizan para la confirmación diagnóstica de este subtipo (24). Este subgrupo, tiene características genéticas y epidemiológicas importantes como la alta asociación a mutaciones BRCA1 y mayor presentación en mujeres jóvenes, afroamericanas e hispanas (20). Algunos de los marcadores pronóstico generales para el cáncer de mama, parecen tener un impacto diferente en las pacientes con el subtipo Basal-like, así por ejemplo, se ha encon-

trado que tumores incluso pequeños con ganglios negativos, tiene una menor sobrevida. Histológicamente estos tumores tienen un margen que parece empujar el tejido adyacente, se acompaña de infiltrado linfocitario y áreas centrales necróticas.(22) Se asocian con una alta tasa mitótica y en más del 90% tienen alto grado, una alta tasa de proliferación, frecuentes metástasis viscerales y cerebrales, por tanto peor pronóstico, a pesar de que entre el 15 y el 20% son quimiosensibles y presentan una alta tasa de curación con la quimioterapia.(21)

• **Similar a la mama normal:** son entre el 6 y el 10% de todos los cánceres de mama invasores, este pequeño grupo presenta positividad para receptores de Estrógenos, negatividad para receptores de Progesterona y HER2, en un patrón de expresión génica similar al de la mama normal. Generalmente son bien diferenciados, pero su importancia clínica no es clara ya que hay varias evidencias que demuestran que la mayoría si no todos estos tumores, constituyen artefactos en la obtención del tejido, por ejemplo muestras con un contenido desproporcionadamente alto de estroma mamario y de células epiteliales normales.(20)

• **HER2 positivo:** Este grupo comprende carcinomas con receptores de Estrógenos negativos y sobre expresan la proteína HER2; se presenta entre el 7 y el 12% de los tumores invasivos de mama.(21) La sobre expresión de esta proteína se debe a la amplificación del segmento de ADN del cromosoma 17q21 el cual incluye el gen HER2/neu además de otros genes adyacentes. La característica de este tipo de tumores es que suelen ser poco diferenciados, tienen una alta tasa de proliferación y con frecuencia hacen metástasis cerebrales. El medicamento Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal específico para HER2 y asociado a quimioterapia; ha resultado muy eficaz en el manejo de este subtipo de cáncer. Sin embargo, debido a que este medicamento no atraviesa la barrera hematoencefálica, no es útil para prevenir las metástasis encefálicas.

### Técnica de Inmunohistoquímica (IHQ) para detección de receptores hormonales

Las técnicas de IHQ permiten precisar el tipo histológico de un tumor dado al identificar los antígenos citoplasmáticos o de superficie de las células tumorales. En las últimas décadas la utilización de IHQ ha sido progresivamente creciente y se ha consolidado como tecnología esencial en el diagnóstico patológico de rutina.

En la práctica se emplean dos tipos de técnicas: la inmunofluorescencia, que utiliza anticuerpos marcados con fluoresceína y las técnicas inmunoenzimáticas. En estas últimas, los anticuerpos son marcados con enzimas que al reaccionar con algunos cromógenos producen un precipitado coloreado y visible al microscopio óptico. En junio de 2010 se publicaron las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica y del Colegio Americano de Patólogos, donde se dan las especificaciones

técnicas para mejorar la precisión de la prueba de inmunohistoquímica y su utilidad en la determinación de marcadores predictivos para el tratamiento del cáncer de mama (23).

La estandarización del procedimiento asegura resultados confiables y reproducibles, que permiten realizar un diagnóstico certero y facilitar la toma de decisiones terapéuticas individualizadas. Su interpretación está en primer lugar a cargo del patólogo quien debe conocer y familiarizarse con la técnica, para emitir el diagnóstico adecuado y, en segundo lugar, por el clínico quien debe correlacionar los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos con la historia clínica y examen físico del paciente.

### CONCLUSIÓN

El diagnóstico histopatológico del Cáncer de mama, debe complementarse con la clasificación del tumor evaluando de forma precisa el estado de los receptores de Estrógenos, Progesterona y HER2, para así identificar a los pacientes que se beneficiaran con tratamientos hormonales específicos y/o el uso de anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab, reconocidos actualmente por sus beneficios en el control de la enfermedad.

El método de inmunohistoquímica para la determinación de los receptores hormonales está ampliamente aceptado y estandarizado, por lo que es una herramienta indispensable para emitir un diagnóstico adecuado y orientar al médico tratante en el manejo de sus pacientes con cáncer de mama.

### REFERENCIAS

- 1 Brachtel, Elena. Molecular Pathology of the Breast. En: Surgical Pathology Clinics. Vol 5, Issue 4 December 2012 p. 793-819. ELSEVIER. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.path.2012.08.001>. [mayo, 31, 2013].
- 2 Organización Mundial De La Salud. Cáncer de mama: prevención y control. 2013 [En línea] disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>. [mayo, 30, 2013].
- 3 Unión Latinoamericana Contra El Cáncer De La Mujer. Resumen del reporte del cáncer de mama en América Latina. [En línea] Disponible en: <http://ulaccam.org/wp-content/uploads/2012/03/Resumen-del-reporte-Cáncer-de-mama-en-América-Latina.pdf>. [abril, 25, 2013].
- 4 Instituto Nacional De Cáncerología. Grupo Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Tabla 83, Cáncer de mama. Incidencia estimada según departamentos, Colombia, 2002-2006.
- 5 Jatoi, Miller. Why is breast-cancer mortality declining? Lancet Oncol 4: 251-254. 2003.
- 6 Duffy, M.J. Estrogens receptors: role in Breast Cancer. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences; 2006; 43, 4; ProQuest pg. 325.

- 7 Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis, Spiegelman D, Chen W, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802021>. [Junio, 17, 2013]
- 8 Clemons M, Goss, P. Estrogen and the risk of breast cancer. *Londres N Engl J Med*, 2001.p.276–285
- 9 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Secretariat, Cáncer Epidemiology Unit, Building R. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Oxford, Lancet Oncol* 2012; 13: 1141–51.
- 10 Christine B, Simone B, Gerald F, Helena M, Verkooijen, Pierre O, et al. Risk of second breast cancer according to estrogen receptor status and family history. *Breast Cancer Res Treat*; 2011 127:233–241.
- 11 García Y. Receptores de estrógeno: estructura, mecanismo de acción y su relación con en el desarrollo de embriones de mamíferos en la etapa de preimplantación. *Boletín Médico de Postgrado*. Vol. XXV Edición Especial Año 2009 UCLA. Decanato de Medicina. Barquisimeto – Venezuela.
- 12 Sartorius C, Shen T & Horwitz, K. B. (2003). Progesterone receptors A and B differentially affect the growth of estrogen-dependent human breast tumor xenografts. *Breast Cancer Research and Treatment*, 79(3), 287-99.
- 13 Althuis MD et al. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2004; 13 (10):1558–68.
- 14 Pérez, V, Vela, T, Mora, A. Diagnóstico Histopatológico y Factores Pronósticos en Cáncer Infiltrante de Glándula Mamaria. *Cancerología Mexico DF*, 2008. p. 7-17.
- 15 Mahmoud R. Hussein, Saad R.A.H. Abd-Elwahed, Ahmad Rezk Abdulwahed. Alterations of estrogen receptors, progesterone receptors and c-erbB2 oncogene protein expression in ductal carcinomas of the breast. *Cell Biology International* 2008 (32). p. 698 - 707.
- 16 Sunil R. Lkhani, Ian O. Ellis, Stuart J. Schinitt. WHO Classification of Tumours of the Breast. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2012. 4th Edition World Health Organization Classification of Tumours.
- 17 Federation Of European Biochemical Societies. Hormonal therapy in breast cancer: A model disease for the personalization of cancer care. Madrid, España.
- 18 Rubin R, Strayer D, Rubin E. Rubin, *Patología Fundamentos Clínico-patológicos en Medicina*. Sexta Edición. Wolters Kluwer Health España S.A., Lippincott Williams & Wilkins, 2012. p 933-935.
- 19 Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins y Cotran, *Patología Estructural y Funcional*. 8ª ed. Madrid (Esp.): Elsevier, 2010. p 1084-1085
- 20 Jones R, Constantinidou A, Reis-filho J. Molecular classification of breast cancer. En: *Surgical Pathology* 5. Elsevier, 2012. p. 701–717.
- 21 Rosen, P. *Breast Pathology Diagnosis by Needle Core Biopsy*. Philadelphia (E.U.): Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p. 95.
- 22 Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS, et al. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology* 2006; 49:22–34.
- 23 Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):907-22)
- 24 Pracella D, Bonin S, Barbazza R, Sapino A, Castellano I, Sulfaro S, and Stanta G. Clinical Study. Are Breast Cancer Molecular Classes Predictive of Survival in Patients with Long Follow-Up?. *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers* 2013; 35(6): 595–605.
- 25 S. Guiu, S. Michiels, F. André, J. Cortes, C. Denkert, A. Di Leo, et al. Reviews. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT Working Group Statement. *Annals of Oncology* 2012; 23: 299