

Carcinoma localmente avanzado. Hormonoterapia neoadyuvante en cáncer de mama con expresión de receptores hormonales y HER2 negativo

ISABEL BLANCAS¹⁻³, FERNANDO RODRÍGUEZ-SERRANO^{2,4}

¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. ²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada. ³Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada. ⁴Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER). Universidad de Granada. Granada

RESUMEN

El tratamiento neoadyuvante, entendido como aquel que se administra antes de la cirugía con intención curativa, es una opción que empezó a desarrollarse en el cáncer de mama para aquellas situaciones en las que no era factible una cirugía de entrada debido a la extensión local de la enfermedad. Dados los resultados favorables en cuanto a un aumento de posibilidades quirúrgicas en tumores que anteriormente no las presentaban, se propuso su uso para el tratamiento de tumores que de entrada no permitían una cirugía conservadora, pero que, después de la neoadyuvancia, podrían ser aptos para someterse a una. En este sentido, se obtuvieron resultados favorables en cuanto a la obtención de una mayor proporción de tumores que eran subsidiarios de poder ser resecados con cirugía conservadora. Lógicamente, estos datos debían estar refrendados por unos resultados a largo plazo que reflejasen igualdad en los tiempos de supervivencia entre las pacientes que recibían el tratamiento en neoadyuvancia o adyuvancia. Los estudios que tenemos a este respecto se basaban en el uso de la quimioterapia. Además, el uso del tratamiento neoadyuvante nos permite testar la sensibilidad del tumor al tratamiento y valorar su grado de respuesta mediante el estudio de la pieza quirúrgica, aspecto que constituye un elemento con valor pronóstico.

En este escenario cabe destacar que la mayoría de los cánceres de mama expresan positividad para los receptores hormonales, por lo que la hormonoterapia neoadyuvante se ofrece como una opción de abordaje inicial de la enfermedad con un perfil de toxicidad previsiblemente menor que la quimioterapia. En el presente artículo revisamos la situación actual de la hormonoterapia neoadyuvante para las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, concomitante con el receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo.

PALABRAS CLAVE: Neoadyuvancia. Hormonoterapia. Cáncer de mama.

ABSTRACT

Neoadjuvant treatment, understood as that which is administered before surgery with curative intent, is an option that began to be developed in breast cancer for those situations in which initial surgery was not feasible due to the local extension of the disease. Given the favourable results in terms of an increase in surgical possibilities in tumors that previously did not present them, its use was proposed for the treatment of tumors that did not allow conservative surgery at the outset but that, after neoadjuvant surgery, could be susceptible to it. In this sense, favourable results were obtained in terms of obtaining a greater proportion of tumors that could be resected with conservative surgery. Logically, these data had to be backed up by long-term results that reflect equality in survival times between patients who received neoadjuvant or adjuvant treatment. The studies we have in this regard are based on the use of chemotherapy. In addition, the use of neoadjuvant treatment allows us to test the sensitivity of the tumor to treatment and evaluate the degree of response to it by means of the study of the surgical specimen, an aspect that constitutes an element with prognostic value.

In this scenario, it should be noted that most breast cancers express positivity for hormone receptors, so that neoadjuvant hormonal therapy is offered as an option for an initial approach to the disease with a predictably lower toxicity profile than chemotherapy. In the present article, we review the current status of neoadjuvant hormone therapy for patients with hormone receptor-positive breast cancer concomitant with human epidermal growth receptor 2 (HER-2)-negative breast cancer.

KEYWORDS: Neoadjuvant therapy. Hormonotherapy. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento neoadyuvante comenzó a instaurarse para reducir la enfermedad localmente avanzada y para intentar hacer resecables tumores que no lo eran de inicio. Posteriormente, el objetivo del tratamiento neoadyuvante se amplió para mejorar el resultado quirúrgico, lo que permitió un mayor porcentaje de cirugías conservadoras al disminuir el tamaño tumoral mediante el tratamiento sistémico de la enfermedad. Esto es conveniente para muchas pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, independientemente del subtipo histopatológico y generalmente definidos como tumores de estadio III, así como de estadio IIB con tamaño T3. Para aquellos en estadio II, la cirugía de entrada y el tratamiento neoadyuvante pueden estar indicados y la neoadyuvancia se aplicaría especialmente a los pacientes que deseen una cirugía conservadora que no pueda realizarse de entrada debido a una relación inicial desfavorable entre el tamaño tumoral y el tamaño mamario (1,2). La otra ventaja que nos proporciona el tratamiento neoadyuvante es la posibilidad de evaluar la respuesta tumoral al tratamiento y, como expondremos más adelante, dicha respuesta, evaluada en la pieza quirúrgica, puede proporcionarnos una valoración pronóstica respecto a la probabilidad de recaída.

En primer lugar, para establecer el tratamiento neoadyuvante como una opción óptima se requerían estudios que demostraran que la administración de la misma quimioterapia proporcionada en la neoadyuvancia o en la adyuvancia conducía a resultados similares. Esto se demostró a través de diferentes estudios (3-5).

Respecto a la respuesta al tratamiento, se observó que los tumores con receptores hormonales (RH) positivos y con el receptor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo tienen menos probabilidades de responder a la quimioterapia neoadyuvante que otros subtipos biológicos (6-11). Se ha demostrado además que es menos probable lograr una respuesta patológica completa (pRC) con quimioterapia neoadyuvante en las histologías menos proliferativas, lo que se correspondería con los cánceres luminales A (11,12), lo que es lógico teniendo en cuenta el mecanismo de acción de la quimioterapia. La evidencia más clara a este respecto la tenemos en un metaanálisis de 12 ensayos en los que se inscribieron a casi 12 000 pacientes con cáncer de mama en etapa temprana o localmente avanzado, 2616 de los cuales tenían enfermedad neoplásica con RH positivos y HER2 negativo, 1015 de los cuales tenían enfermedad con RH positivos y HER2 positivo, entre los cuales 701 también fueron tratados con trastuzumab (11). Entre los pacientes de todos los subtipos biológicos, la frecuencia de pRC fue del 22 %, con un porcentaje mayor para los fenotipos de mayor grado o más agresivos, como el triple negativo. Los cánceres HER2 positivos mostraron ta-

sas más altas de pRC, del orden del 30 al 50 %. Entre los pacientes con enfermedad HR positivo y HER2 negativo, la frecuencia de pRC fue mayor para tumores de grado alto en comparación con tumores con grado de bajo a intermedio (16 frente al 8 %).

En cuanto al valor pronóstico de la pRC tras la neoadyuvancia, múltiples metaanálisis han demostrado que es mayor en pacientes con subtipos biológicos agresivos, tales como triple negativos o enfermedad HER2 positiva, y además, que los pacientes con enfermedad RH positivos que logran una pRC también mejoran los resultados de supervivencia en relación con aquellos que no lo hacen (11,13). Sin embargo, una limitación de usar pRC para predecir resultados en pacientes con enfermedad con receptores de estrógenos (RE) positivos es que solo un 20 % de ellos logra una pRC con quimioterapia neoadyuvante. No obstante, muchas más obtienen resultados de supervivencia favorables, posiblemente debido a la utilización de terapia endocrina en el entorno adyuvante (14,15). En el metaanálisis discutido anteriormente, en pacientes con enfermedad RH positivos y HER2 negativo la pRC se asoció positivamente con la supervivencia libre de recaída (HR = 0,49; IC 95 %, 0,33-0,71) y la supervivencia global (SG: HR = 0,43, IC 95 %, 0,23-0,71) (11).

Basándonos en estos resultados de quimioterapia neoadyuvante, aplicar hormonoterapia neoadyuvante en pacientes RH positivos / HER2 negativo sería una opción favorable, sobre todo cuando el perfil de toxicidad de la hormonoterapia es significativamente inferior al de la quimioterapia.

En el presente artículo nos centraremos en el uso de la hormonoterapia neoadyuvante (HTN) para el tratamiento del cáncer de mama con RH positivos y HER2 negativo. En este escenario debemos tener en cuenta los aspectos que se tratan a continuación.

ESTADO HORMONAL DE LA PACIENTE

MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Los datos sobre HTN en mujeres premenopáusicas están limitados a estudios de fase II (16,17) y sugieren peores tasas de respuesta en relación con la quimioterapia (17). Así, en un análisis de subgrupos realizado por el Grupo Español de Investigación del Cáncer de Mama (GEICAM) que incluyó a 51 pacientes premenopáusicas se demostró una tasa de respuesta del 75 % entre las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante frente a un 44 % que alcanzaron las que recibieron HTN (17). El régimen de quimioterapia utilizado en este estudio fue de cuatro ciclos de epirubicina y ciclofosfamida (EC) cada tres semanas seguidos de cuatro ciclos de docetaxel cada tres semanas, mientras que la terapia endocrina consistió en exemestano junto a goserelina, un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante,

cada cuatro semanas durante 24 semanas. Estos resultados sugieren, por tanto, que la mayoría de las mujeres premenopáusicas deberían recibir quimioterapia en vez de tratamiento hormonal. Si la mujer premenopáusica rechaza el tratamiento o no es buena candidata para la quimioterapia neoadyuvante, sugerimos proceder con el tratamiento quirúrgico, si es factible, en lugar de proceder con la HTN. En el caso de mujeres preocupadas por el alcance del tratamiento quirúrgico definitivo, puede ofrecérseles la HTN, pero debe advertírseles de que los datos en este entorno sugieren unos mejores resultados con la quimioterapia.

MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Mientras que históricamente la HTN se ha reservado para pacientes frágiles que no tolerarían la quimioterapia, en la actualidad está empezándose a considerar como una opción viable para más pacientes. Los datos sugieren que la HTN se asocia en pacientes frágiles a similares respuestas y porcentaje de conservación de la mama que la quimioterapia, además de presentar menor toxicidad, aunque aún no tenemos datos disponibles de supervivencia (17-21).

En un metaanálisis de 20 ensayos clínicos aleatorios prospectivos que incluyeron 3490 pacientes, en los que al menos un brazo incorporó HTN basada en monoterapia neoadyuvante con inhibidores de aromatasas (IA), se observaron similares tasas de respuesta clínica (OR = 1,08, IC 95 %, 0,50-2,35), de cirugía conservadora de mama (CCM) (OR = 0,65, IC 95 %, 0,41-1,03) y de respuesta radiológica (OR 1,38, IC 95 %, 0,92-2,07) en comparación con la quimioterapia neoadyuvante combinada, pero con menor toxicidad (18).

Uno de los estudios incluidos en el metaanálisis que comparó la quimioterapia con terapia endocrina se correspondió con un ensayo de fase II en el que 239 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RH positivo en estadios de II a III fueron asignadas aleatoriamente a tratamiento neoadyuvante con un IA, exemestano o anastrozol durante tres meses o bien a tratamiento con quimioterapia basada en cuatro ciclos de doxorubicina y paclitaxel cada 21 días (19). No encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta global entre exemestano, anastrozol o quimioterapia (67, 62 y 63 %, respectivamente). En comparación con la quimioterapia, el tratamiento con IA neoadyuvante dio como resultado una mediana de tiempo hasta la respuesta clínica similar (57 frente a 51 días) y una tasa similar de pRC (3 frente al 6 %). No obstante, se observó una tendencia más alta de CCM después de HTN (33 %) en comparación con la quimioterapia neoadyuvante (24 %). El seguimiento a más largo plazo, con una mediana de 34 meses, sugiere que no hay diferencia en la tasa de recurrencia local (3,3 y 3,4 % entre los pacientes que recibieron HTN

y quimioterapia, respectivamente). Los eventos adversos comúnmente informados fueron mayores entre los pacientes que recibieron quimioterapia, incluida la neutropenia de grado 2 a 4 (43 %), neuropatía de grado 2 (30 %) y alopecia (79 %), efectos que no se observaron entre las pacientes que reciben terapia endocrina. Las tasas de sofocos, fatiga y sangrado vaginal fueron mayores, como era de esperar, en el grupo de la HTN.

En el ensayo de GEICAM antes citado, que incluyó a 95 pacientes con cáncer de mama HR positivo / HER2 negativo, 54 eran posmenopáusicas (17). A ellas se les asignó un tratamiento con cuatro ciclos de EC cada tres semanas seguidos de cuatro ciclos de docetaxel cada tres semanas o 24 semanas de tratamiento con exemestano. En el grupo general, los pacientes asignados a quimioterapia tenían más probabilidades de responder en comparación con los asignados a HTN. Sin embargo, el efecto parecía ser impulsado principalmente por los resultados en el subgrupo de premenopáusicas. Entre posmenopáusicas, la tasa de respuesta para la quimioterapia fue del 57 % frente al 52 % entre los que recibieron terapia hormonal, una diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Hay pocos datos publicados sobre las tasas de control a largo plazo en pacientes tratadas con HTN seguida de cirugía. En este sentido hay una serie de 242 pacientes, con una mediana de edad de 76 años, que fueron tratadas con HTN y CCM después (22). 182 de 242 (78 %) pacientes recibieron radioterapia adyuvante y en ellas la tasa de recurrencia local a los cinco años fue inferior al 2 %.

MARCADORES DE RESPUESTA

Los tumores que tienen más probabilidades de responder a la NHT tienen una fuerte expresión de RH, determinada al menos como ≥ 50 % de tinción para el RE o una puntuación de Allred de 7 u 8 y un índice proliferativo bajo (Ki67 < 20 %). Se ha demostrado que la respuesta a la terapia endocrina se correlaciona con los niveles de expresión de RE, tanto cuantificado histopatológicamente como por la puntuación de Allred. Así, en un ensayo de 324 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HR positivo asignadas aleatoriamente a cuatro meses de tamoxifeno o letrozol la tasa de respuesta en pacientes con Allred de 7 u 8 estaban por encima del 60 % para letrozol y aproximadamente entre el 30 y el 45 % para el tamoxifeno, mientras que la tasa de respuesta para los pacientes con Allred de 0 a 2 fue del 0 % (23).

SITUACIONES ESPECIALES: PACIENTES FRÁGILES

En pacientes que no son aptas para quimioterapia debido a comorbilidades significativas o extensión de la

enfermedad, las opciones incluyen cirugía, si es factible, e HTN con la finalidad de reducir el volumen del tumor antes de la resección bajo anestesia local y facilitar probablemente una cirugía menos extensa. A aquellas pacientes que tengan baja probabilidad de convertirse en candidatas quirúrgicas, independientemente de su respuesta al tratamiento neoadyuvante, puede ofrecérseles la terapia endocrina primaria, y en caso de que resulte una deficiente respuesta a ella, la radioterapia primaria (RT) también puede ser una opción.

ELECCIÓN DE LA TERAPIA ENDOCRINA

La evidencia científica proporcionada por ensayos clínicos y metaanálisis sugiere mejores resultados con IA en mujeres posmenopáusicas que reciben HTN [18,24-30]. Así, en el metaanálisis discutido anteriormente, la monoterapia neoadyuvante con IA se asoció con mayores tasas de respuesta clínica (OR = 1,69, IC 95 %, 1,36-2,10), de respuesta radiológica (OR 1,49, IC 95 %, 1,18-1,89) y de CCM (OR = 1,62, IC 95 %, 1,24-2,12) en comparación con el tamoxifeno (18).

Los diferentes AI son comparablemente efectivos en los ensayos y cada uno de ellos puede usarse en el tratamiento neoadyuvante. En mujeres que no toleran los AI, como es el caso de aquellas con osteoporosis o fracturas asociadas al tratamiento, o bien en el caso de pacientes que prefieren evitar el riesgo de osteoporosis asociada a los AI, el tamoxifeno es una alternativa razonable.

La evidencia sugiere resultados clínicos similares entre los diferentes IA cuando se usan en neoadyuvancia. En el ensayo ACOSOG Z1031, 377 mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama de estadios II o III fuertemente positivo para RE se asignaron aleatoriamente para recibir un tratamiento con exemestano, letrozol o anastrozol entre 16 y 18 semanas antes de la cirugía (29). Los tres fármacos proporcionaron una tasa

de respuesta clínica similar (63 %, 75 % y 69 % para exemestano, letrozol y anastrozol, respectivamente), sin que aparecieran diferencias estadísticamente significativas, al igual que en la tasa de CCM.

La tasa de respuesta asociada a otros regímenes se ha analizado en estudios individuales. Un ensayo internacional doble ciego asignó aleatoriamente a 337 mujeres no elegibles para CCM para que fueran tratadas cuatro meses con letrozol (2,5 mg diario) o tamoxifeno (20 mg diarios) seguidos de cirugía (24,25). Comparado con el tamoxifeno, el letrozol mostró tasas más altas de respuesta general (55 frente a 36 %) y de CCM (45 frente a 35 %).

En el ensayo PROACT, 451 mujeres con cáncer de mama RH positivas fueron asignadas al azar para recibir un tratamiento neoadyuvante de tres meses con anastrozol o tamoxifeno (27). Se administró quimioterapia concomitante al 29 y al 32 % de las pacientes, respectivamente. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuesta general (40 frente al 35 %, respectivamente). En pacientes que no recibieron quimioterapia y que no se consideraron candidatas para CCM al ingreso en el estudio, el tratamiento con anastrozol mejoró las opciones de cirugía en el 43 % de los casos en comparación con el 31 % del grupo tratado con tamoxifeno (27).

El ensayo ALTERNATIVA asignó aleatoriamente a mujeres con cáncer de mama T2-T4, N0-3, M0 y RE-positivo/HER2-negativo en tres grupos que fueron tratados con anastrozol, fulvestrant o una combinación de ambos, como HTN. Cada grupo contaba aproximadamente con 430 pacientes. Los resultados mostraron que ni fulvestrant ni fulvestrant más anastrozol mejoraron la tasa de sensibilidad endocrina en comparación con anastrozol solo, definida usando la respuesta patológica a HTN (22,7, 20,5 y 18,6 %, respectivamente) (31).

En la figura 1 se presenta un algoritmo propuesto para la toma de decisiones considerando las evidencias reportadas en las secciones anteriores.

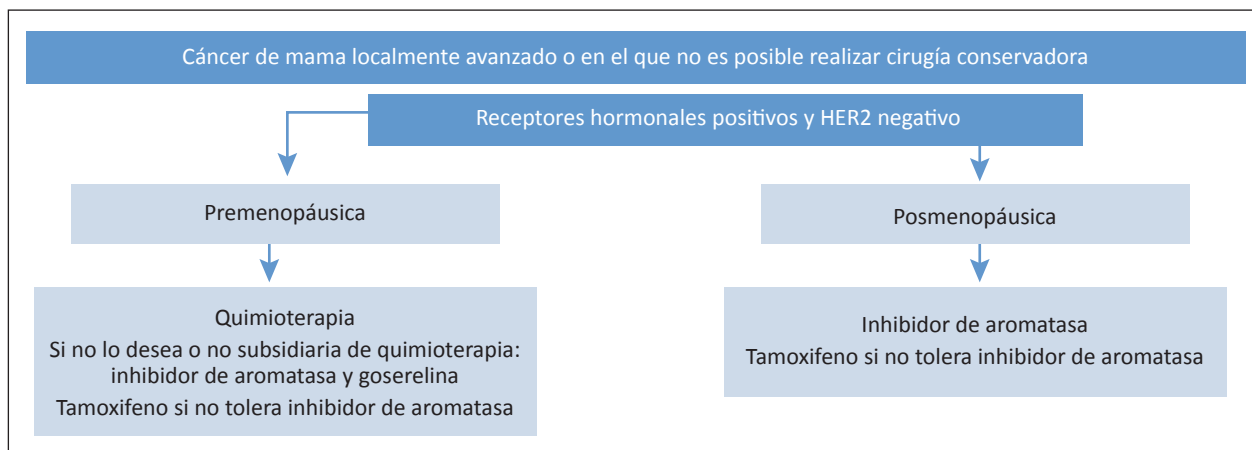


Fig. 1. Algoritmo para la selección del tratamiento en casos de cáncer de mama localmente avanzado o ante contraindicación de cirugía conservadora.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ENDOCRINO

La respuesta a la terapia endocrina puede no evidenciarse en los primeros tres o cuatro meses o incluso más y es posible que no se logre la respuesta máxima hasta que transcurra más tiempo. Por ello, la duración del tratamiento endocrino antes de la cirugía debe decidirse de forma individualizada en función del estado clínico de la paciente y de la respuesta clínica que presente. Desde nuestra óptica, lo más apropiado es iniciar el tratamiento de HTN con un ciclo planificado de cuatro a seis meses. Sin embargo, si en algún momento se produce progresión de la enfermedad, remitiríamos directamente el caso a cirugía, si es factible. En un estudio de 102 mujeres tratadas con exemestano neoadyuvante durante 24 semanas, la tasa de respuesta fue del 58 % y la tasa de CCM fue del 68 %, de entre las que se habían valorado inicialmente con indicación de mastectomía (32). Para pacientes que reciben tamoxifeno neoadyuvante, la mayoría de las mujeres que experimentan una respuesta lo hará dentro de los primeros tres meses de terapia, aunque una minoría puede presentarla entre el tercer y el sexto mes (33).

Si el tumor es estable o está respondiendo a la HTN, pero todavía no es subsidiario de CCM, puede valorarse la extensión del tratamiento de 6 a 12 meses o bien proceder con mastectomía. Esta extensión del tratamiento, con seguimiento clínico de la respuesta, puede permitir una CCM, aunque también existe un bajo riesgo de progresión. En un estudio de 134 pacientes con cáncer de mama ER positivo localmente avanzado o cáncer de mama que tenían indicada inicialmente mastectomía, la extensión del curso del tratamiento con letrozol más allá de tres meses (entre seis meses y más de dos años) aumentó el porcentaje de pacientes aptas para CCM del 60 al 72 % (34). Aunque el 2 % de las pacientes experimentaron una progresión de la enfermedad, todas las pacientes pudieron someterse a una resección quirúrgica.

Para algunas pacientes, es posible que la cirugía de cualquier tipo nunca sea factible, incluso con seis meses o más de terapia endocrina. Para pacientes que no son candidatos para quimioterapia o cirugía, continuar con la terapia endocrina primaria o la radiación con intención radical puede ser apropiado.

BIOMARCADORES

Están estudiándose varios enfoques para predecir qué pacientes cuentan con más probabilidades de beneficiarse de la HTN. En la actualidad, sin embargo, estos biomarcadores están en fase de investigación y no deben utilizarse en la toma de decisiones clínicas de rutina. En este contexto, la expresión génica se ha estudiado en múltiples estudios como predictor de respuesta a la terapia endocrina.

La puntuación de recurrencia (RS) de Oncotype DX de 21 genes se ha evaluado a través de varias investigaciones (35-40). Al igual que en el entorno adyuvante, un RS más baja se asocia con un beneficio menor de la quimioterapia y más beneficio de la terapia endocrina, y viceversa, para un mayor RS. En una revisión sistemática de siete estudios con 1744 pacientes a las que se les estimó la RS a partir de una muestra de biopsia con aguja gruesa antes de la quimioterapia neoadyuvante, la tasa de pRC fue mayor en el grupo con una alta RS que en el grupo con una puntuación intermedia-baja (10,9 frente a 1,1 %) (41). Sin embargo, cabe destacar que la pRC tiene una sensibilidad limitada en este entorno. Por otro lado, en un estudio independiente, entre 87 mujeres posmenopáusicas con tumores RH positivos de más de 3 cm tratados con HTN (tamoxifeno o anastrozol), las pacientes con baja RS tuvieron una tasa de respuesta más alta (64 %) en comparación con aquellas que tenían una RS intermedia o alta (31 % para ambos grupos) (37). Además, hubo una tendencia hacia una mejor supervivencia libre de recaídas (RFS) entre las pacientes con una RS baja en comparación con aquellas que tenían una RS intermedia o alta (RFS de cinco años de 100 frente al 84 y al 73 %, respectivamente). Sin embargo, el estudio tuvo un bajo poder estadístico debido al pequeño tamaño muestral (38,39). Estos datos concuerdan con la idea general de que los tumores con baja RS son más sensibles al tratamiento endocrino.

De manera similar, en un estudio retrospectivo de 217 mujeres con cáncer de mama RH positivos y HER-2 negativo se empleó el *EndoPredict Molecular Score* (MS) de 12 genes para explorar su asociación con la pRC tras neoadyuvancia endocrina y quimioterapia. Encontraron que los tumores con MS bajo tienen poca probabilidad de beneficiarse de la quimioterapia neoadyuvante, mientras que un MS alto se asoció a resistencia a HTN (42).

Se ha desarrollado un predictor genético que clasifica a las pacientes en probables respondedoras o no respondedoras según la cuantificación a los 14 días de tratamiento de la expresión de dos genes de referencia, así como de la expresión de dos genes de proliferación. En un grupo exploratorio inicial de 73 pacientes el modelo alcanzó una precisión del 96 % y en una posterior serie de validación de 44 pacientes se constató una tasa de precisión del 93 % (43). Otros análisis de expresión génica también han sugerido que las respondedoras y las no respondedoras a HTN tienen distintos perfiles genéticos y presentan cambios diferenciales en la expresión de genes durante la terapia (44).

Si bien inicialmente se pensó que los tumores con histología lobulillar no serían adecuados para la HTN dada la dificultad para evaluar la respuesta, se ha demostrado que esto no es así. Un estudio de 61 pacientes con carcinomas lobulillares invasivos mostró excelentes resultados con tres meses de tratamiento neoadyuvante

con letrozol. La reducción media en el volumen tumoral medido clínicamente a los tres meses fue del 66 % (45). Sin embargo, la pRC es variable dentro de los cánceres lobulillares tratados con quimioterapia o terapia endocrina.

MARCADORES DE RESPUESTA

Si bien la tasa de pRC es una medida de resultado estándar de la eficacia de la terapia neoadyuvante, es posible que no refleje completamente la respuesta a HTN. El patrón histológico de respuesta difiere entre la quimioterapia y la HT, dado que con quimioterapia se producen respuestas patológicas significativamente más completas y más respuestas que dejan focos dispersos de enfermedad respecto a la terapia hormonal (46). Sin embargo, se observa una tasa más alta de cicatrización central con la terapia endocrina (58,5 %) frente a la quimioterapia (2 %), lo que puede afectar a la historia natural de la enfermedad sin resultar en variaciones de la pRC.

Si bien se han realizado intentos para mejorar la evaluación de la respuesta a la HTN, se requiere una mayor validación prospectiva y estudios de correlación con el resultado clínico antes de su incorporación a la práctica habitual (47). El conjunto de herramientas que han sido analizadas para este fin incluye el análisis de expresión génica (44), el índice de pronóstico endocrino preoperatorio (PEPI) (48,49), que tiene en cuenta el estadio tumoral y ganglionar, el nivel de expresión de RE y Ki67 después de HTN y la medición de Ki67 antes y durante el tratamiento (50,51).

A modo de ejemplo, los datos del ensayo IMPACT sugieren que la medición residual de la proliferación después de dos semanas de tratamiento endocrino neoadyuvante, evaluado según los niveles de Ki67, puede predecir la supervivencia libre de recaída (HR = 2,01, IC 95 %, 1,4-3,1) (51). Aunque en una serie de estudios se han observado cambios en Ki67 asociados a la terapia neoadyuvante (29,50,51), el estudio IMPACT no encontró relación entre la respuesta y el cambio en Ki67 (51).

En un subgrupo de 35 mujeres incluidas en el ensayo ACOSOG Z1031B, que contaban con niveles de Ki67 por encima del 10 %, después de dos a cuatro semanas de terapia con AI neoadyuvante se les cambió el tratamiento a quimioterapia neoadyuvante. Encontraron que solo dos mujeres (5,7 %) experimentaron una pRC (49). Sin embargo, la baja respuesta a la quimioterapia podría reflejar un sesgo, dado que la población de estudio se correspondió con mujeres posmenopáusicas con fuerte expresión de RH y consideradas elegibles para HTN. Por ello, aunque las pacientes con Ki67 elevado después de un periodo inicial de HTN pueden tener un peor pronóstico, no hay suficiente evidencia que sugiera que cambiar a estas pacientes a quimioterapia resulte beneficioso.

La relación entre Ki67 y los resultados clínicos está evaluándose a través de los estudios POETIC y ALTERNATE. Datos preliminares de POETIC confirmaron que una baja tasa de proliferación en el tratamiento (baja Ki67) es un predictor de resultado. Aparece una tasa mucho más alta de recaídas en la población con una alto Ki67 (52).

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN INVESTIGACIÓN

Las nuevas terapias que están investigándose incluyen combinaciones de terapia endocrina con quimioterapia, así como con otros agentes. Aunque en general la terapia combinada se asocia con una tasa de respuesta más alta respecto a la terapia endocrina de un solo agente, la terapia combinada no puede recomendarse para la práctica clínica de rutina en este momento dada la falta de datos de supervivencia y la preocupación por su mayor toxicidad. Varios ensayos en curso están investigando la utilidad de terapias combinadas, incluyendo la combinación de IA con inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 (neoMONARCH) o inhibidores de la fosfoinositol-3 cinasa (PI3K) (LORELEI) y la terapia endocrina dual (ALTERNO).

La estrategia de quimioterapia combinada con terapia endocrina en el contexto neoadyuvante es factible, pero no debe usarse fuera de un ensayo clínico debido a la falta de beneficios conocidos en términos de supervivencia. Un estudio asignó al azar a 101 mujeres posmenopáusicas a HTN (letrozol) más quimioterapia frente a quimioterapia neoadyuvante sola (53). El estudio observó que la terapia de combinación se asoció a unas tasas más altas de respuesta clínica (28 frente al 10 %) y de pRC (26 frente al 10 %) en comparación con la quimioterapia neoadyuvante sola.

Varios ensayos también han investigado el papel de la terapia endocrina en combinación con otras terapias dirigidas. Estas combinaciones están en fase de investigación y ninguna ha demostrado superioridad sobre la quimioterapia. Las combinaciones probadas incluyen terapia endocrina con everolimus (54), celecoxib (55), ácido zoledrónico (56), gefitinib (51,57), ribociclib (58), tasislisib (59), abemaciclib (60) y palbociclib (61-63). Así, en un ensayo aleatorizado de 106 pacientes con cáncer de mama luminal de alto riesgo, palbociclib neoadyuvante junto a letrozol se asoció con un cáncer residual con pRC o respuesta parcial máxima en el 8 % de los casos frente al 16 % de las que recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (64). Sin embargo, la respuesta clínica y la tasa de CCM fueron comparables y el perfil de seguridad con palbociclib/letrozol fue mejor en comparación con la quimioterapia.

En resultados preliminares de neoMONARCH, el tratamiento neoadyuvante con abemaciclib, ya sea solo o en combinación con anastrozol, condujo a una reduc-

ción del Ki67 en relación con el anastrozol como agente único (60). Sin embargo, en los resultados preliminares de un estudio separado, la adición de ribociclib a letrozol no aumentó el número de mujeres con una puntuación PEPI de 0 (65). Se necesitan más datos, incluyendo los resultados de supervivencia, antes de la incorporación rutinaria de inhibidores de CDK 4/6 en el entorno neoadyuvante.

Como otro ejemplo de combinaciones de terapia dirigida y endocrina, la adición de un inhibidor de PI3K alfa-isoforma específico (taselisib) al tratamiento con letrozol neoadyuvante mejoró las tasas de respuesta objetiva (50 frente al 39 %, con y sin taselisib, respectivamente), con mayores beneficios observados entre aquellos con mutaciones en el gen de la subunidad alfa catalítica de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa (PIK3CA) (56 frente al 38 %, respectivamente) (59). No obstante, se requieren más datos de resultados antes de recomendar el uso rutinario en neoadyuvancia de inhibidores de CDK 4/6 o PI3K.

Otros enfoques en investigación han analizado alternativas a los AI como HTN. Un estudio comparó diferentes dosis de fulvestrant neoadyuvante (500 mg/mes frente a 250 mg/mes) administrado durante 16 semanas antes de la cirugía (66). De forma similar a lo observado en el contexto metastásico, el estudio demostró que la dosis más alta de fulvestrant fue superior y tuvo un mayor efecto antiproliferativo. Fulvestrant también se ha comparado con los AI en el entorno neoadyuvante. En el ensayo ALTERNATE, la eficacia clínica, medida por la proporción de pacientes que logran una puntuación PEPI modificada de 0, fue similar entre fulvestrant neoadyuvante, anastrozol y la combinación de fulvestrant y anastrozol (67). No obstante, están pendientes los datos de supervivencia libre de recurrencia. En el contexto neoadyuvante, otras aproximaciones de HT como el giredestrant, un degradador oral selectivo del RE, ha demostrado superioridad a los quince días de tratamiento frente a la HT convencional en cuanto a la disminución de expresión de Ki67 (68).

CONCLUSIÓN

En conclusión, podemos afirmar que la HTN es una opción de tratamiento muy favorable en cuanto a las posibilidades de respuesta y respecto al perfil de toxicidad en los casos de cáncer de mama con RH positivos / HER-2 negativos y especialmente para pacientes posmenopáusicas.

CORRESPONDENCIA:

Isabel Blancas
 Hospital Universitario Clínico San Cecilio
 Av. del Conocimiento, s/n
 18016 Granada
 e-mail: misabel.blancas@geicam.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Perloff M. Chemotherapy Before and After Mastectomy in Stage III Breast Cancer. *Arch Surg* 1982;117:879. DOI: 10.1001/archsurg.1982.01380310005002
2. Schick P, Goodstein J, Moor J, et al. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 1983;22:278-82. DOI: 10.1002/jso.2930220415
3. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93. DOI: 10.1200/jco.1997.15.7.2483
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant Versus Adjuvant Systemic Treatment in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94. DOI: 10.1093/jnci/dji021
5. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85. DOI: 10.1200/jco.2007.15.0235
6. Hayes DF. Targeting Adjuvant Chemotherapy: A Good Idea That Needs to Be Proven! *J Clin Oncol* 2012;30:1264-7. DOI: 10.1200/jco.2011.38.4529
7. Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is Adjuvant Chemotherapy Useful for Women with Luminal a Breast Cancer? *J Clin Oncol* 2012;30:1260-3. DOI: 10.1200/jco.2011.37.7879
8. Schott AF, Hayes DF. Defining the Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1747-9. DOI: 10.1200/jco.2011.41.3161
9. Buzdar A, Valero V, Theriault R, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(suppl 1, abstr):S69.
10. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-7. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1370
11. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;384:164-72. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62422-8
12. Guarneri V, Broglio K, Kau S-W, et al. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Primary Chemotherapy in Relation to Hormone Receptor Status and Other Factors. *J Clin Oncol* 2006;24:1037-44. DOI: 10.1200/jco.2005.02.6914
13. Spring L, Greenup R, Reynolds K, et al. Abstract 1439: Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts improved survival in all major subtypes of breast cancer: systematic review and meta-analyses of over 18,000 patients. *Cancer Res* 2016;76:1439-1439. DOI: 10.1158/1538-7445.am2016-1439
14. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;19:1508-16. DOI: 10.1245/s10434-011-2108-2
15. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy Is More Effective in Patients with Breast Cancer Not Expressing Steroid Hormone Receptors. *Clin Cancer Res* 2004;10:6622-8. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0380
16. Torrisi R, Bagnardi V, Pruneri G, et al. Antitumour and biological effects of letrozole and GnRH analogue as primary therapy in premenopausal women with ER and PgR positive locally advanced operable breast cancer. *Br J Cancer* 2007;97:802-8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603947
17. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012;23:3069-74. DOI: 10.1093/annonc/mds132

18. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:1477-86. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1897
19. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110:244-54. DOI: 10.1002/cncr.22789
20. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:581-90. DOI: 10.1007/s10549-014-3183-4
21. Alba E, Calvo L, Albanell J, et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). *J Clin Oncol* 2010;28:500-500. DOI: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.500
22. Dixon J, Renshaw L, Keys J, et al. Abstract P1-12-05: Factors Affecting Local Recurrence after Breast Conserving Surgery Following Neoadjuvant Endocrine Therapy with Letrozole. *Cancer Res* 2010;70(Suppl.24):P1-12-05. DOI: 10.1158/0008-5472.sabcs10-p1-12-05
23. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole Is More Effective Neoadjuvant Endocrine Therapy Than Tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-Positive, Estrogen Receptor-Positive Primary Breast Cancer: Evidence from a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-16. DOI: 10.1200/jco.2001.19.18.3808
24. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105(Suppl.1):33-43. DOI: 10.1007/s10549-007-9701-x
25. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32. DOI: 10.1023/a:1013128213451
26. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant Treatment of Postmenopausal Breast Cancer with Anastrozole, Tamoxifen, or Both in Combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16. DOI: 10.1200/jco.2005.04.005
27. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2006;106:2095-103. DOI: 10.1002/cncr.21872
28. Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast* 2015;24:406-12. DOI: 10.1016/j.breast.2015.03.004
29. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype-ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.6950
30. Seo JH, Kim YH, Kim JS. Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;63:261-6. DOI: 10.1007/s00280-008-0735-5
31. Ma CX, Suman V, Leitch AM, et al. Abstract GS4-05: Neoadjuvant chemotherapy (NCT) response in postmenopausal women with clinical stage II or III estrogen receptor positive (ER+) and HER2 negative (HER2-) breast cancer (BC) resistant to endocrine therapy (ET) in the ALTERNATE trial (Alliance A011106). *Cancer Res* 2021;81:GS4-05-GS4-05. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs20-gs4-05
32. Toi M, Saji S, Masuda N, et al. Ki67 index changes, pathological response and clinical benefits in primary breast cancer patients treated with 24 weeks of aromatase inhibition. *Cancer Sci* 2011;102:858-65. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01867.
33. Neoadjuvant Therapy: Surgical Perspectives. *Endocr Ther Breast Cancer* 2002;2:212-27. DOI: 10.1201/b14067-14
34. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2008;113:145-51. DOI: 10.1007/s10549-008-9915-6
35. Bear HD, Wan W, Robidoux A, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol* 2017;115:917-23. DOI: 10.1002/jso.24610
36. Pease AM, Riba LA, Gruner RA, et al. Oncotype DX® Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018;26:366-71. DOI: 10.1245/s10434-018-07107-8
37. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *The Breast* 2009;18:171-4. DOI: 10.1016/j.breast.2009.03.005
38. Yamamoto Y, Iwata H, Masuda N, et al. Abstract PD5-03: TRANSNEOS: Validation of the oncotype DX recurrence score (RS) testing core needle biopsy samples from NEOS as predictor of clinical response to neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal estrogen receptor positive (ER+), HER2 negative (HER2-) breast cancer patients. *Cancer Res* 2018;78:PD5-03. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs17-pd5-03
39. Ueno T, Saji S, Masuda N, et al. Changes in Recurrence Score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. *ESMO Open* 2019;4:e000476-e000476. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000476
40. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:2557-67. DOI: 10.1200/jco.21.02759
41. Boland MR, Al-Maksoud A, Ryan ÉJ, et al. Value of a 21-gene expression assay on core biopsy to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg* 2021;108:24-31. DOI: 10.1093/bjs/znaa048
42. Dubsy PC, Singer CF, Egle D, et al. The EndoPredict score predicts response to neoadjuvant chemotherapy and endocrine therapy in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients from the ABCSG-34 trial. *Eur J Cancer* 2020;134:99-106. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.020
43. Dixon JM, Turnbull AK, Fan C, et al. Abstract S1-05: In-depth genomic analysis of ER+ breast cancers during development of endocrine resistance. *Cancer Res* 2015;75:S1-05. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs14-s1-05
44. Miller WR, Larionov A, Renshaw L, et al. Gene Expression Profiles Differentiating Between Breast Cancers Clinically Responsive or Resistant to Letrozole. *J Clin Oncol* 2009;27:1382-7. DOI: 10.1200/jco.2008.16.8849
45. Dixon JM, Renshaw L, Dixon J, et al. Invasive lobular carcinoma: response to neoadjuvant letrozole therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:871-7. DOI: 10.1007/s10549-011-1735-4
46. Thomas JSJ, Julian HS, Green RV, et al. Histopathology of breast carcinoma following neoadjuvant systemic therapy: a common association between letrozole therapy and central scarring. *Histopathology* 2007;51:219-26. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02752.x
47. Kimmick GG, Cirrincione C, Duggan DB, et al. Fifteen-year median follow-up results after neoadjuvant doxorubicin, followed by mastectomy, followed by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF) followed by radiation for stage III breast cancer: a phase II trial (CALGB 8944). *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:479-90. DOI: 10.1007/s10549-008-9943-2
48. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1380-8. DOI: 10.1093/jnci/djn309

49. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results From the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J Clin Oncol* 2017;35:1061-9. DOI: 10.1200/JCO.2016.69.4406
50. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res* 2003;63:6523-31.
51. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic Value of Ki67 Expression After Short-Term Presurgical Endocrine Therapy for Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167-70. DOI: 10.1093/jnci/djk020
52. Robertson J, Dowsett M, Bliss J, et al. Abstract GS1-03: Peri-operative aromatase inhibitor treatment in determining or predicting longterm outcome in early breast cancer – The POETIC* Trial (CRUK/07/015). *Cancer Res* 2018;78:GS1-03. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs17-gs1-03
53. Mohammadianpanah M, Ashouri Y, Hoseini S, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011;132:853-61. DOI: 10.1007/s10549-011-1814-6
54. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Everolimus Plus Letrozole Compared with Placebo Plus Letrozole in Patients With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7. DOI: 10.1200/jco.2008.18.8391
55. Chow LW-C, Yip AY-S, Loo WT-Y, et al. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;111:13-7. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2008.04.004
56. Fasching PA, Jud SM, Hauschild M, et al. FemZone trial: a randomized phase II trial comparing neoadjuvant letrozole and zoledronic acid with letrozole in primary breast cancer patients. *BMC Cancer* 2014;14:66-66. DOI: 10.1186/1471-2407-14-66
57. Polychronis A, Sinnott HD, Hadjiminis D, et al. Preoperative gefitinib versus gefitinib and anastrozole in postmenopausal patients with oestrogen-receptor positive and epidermal-growth-factor-receptor-positive primary breast cancer: a double-blind placebo-controlled phase II randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6:383-91. DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70176-5
58. Prat A, Saura C, Pascual T, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORAL-LEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:33-43. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30786-7
59. Saura C, Hlauschek D, Oliveira M, et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1226-38. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30334-1
60. Hurvitz S, Abad MF, Rostorfer R, et al. breast cancer, early stage Interim results from neoMONARCH: A neoadjuvant phase II study of abemaciclib in postmenopausal women with HR + / HER2- breast cancer (BC). *Ann Oncol* 2016;27:vi552. DOI: 10.1093/annonc/mdw435.02
61. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, et al. Letrozole and palbociclib versus 3rd generation chemotherapy as neoadjuvant treatment of minal breast cancer. Results of the UNICANCER-eoPAL study. *Ann Oncol* 2017;28:v605. DOI: 10.1093/annonc/mdx440
62. Ma CX, Gao F, Luo J, et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:4055-65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3206
63. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:178-89. DOI: 10.1200/jco.18.01624
64. Cottu P, D'Hondt V, Dureau S, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29:2334-40. DOI: 10.1093/annonc/mdy448
65. Khan QJ, O'Dea A, Bardia A, et al. Letrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial). *J Clin Oncol* 2020;38:505-505. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.505
66. Kuter I, Gee JMW, Hegg R, et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:237-46. DOI: 10.1007/s10549-011-1947-7
67. Ma CX, Suman VJ, Leitch AM, et al. ALTERNATE: Neoadjuvant endocrine treatment (NET) approaches for clinical stage II or III estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer (ER+ HER2- BC) in postmenopausal (PM) women: Alliance A011106. *J Clin Oncol* 2020;38:504-504. DOI: 10.1200/jco.2020.38.15_suppl.504
68. Fasching PA, Bardia A, Quiroga V, et al. Neoadjuvant giredestrant (GDC-9545) plus palbociclib (P) versus anastrozole (A) plus P in postmenopausal women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, untreated early breast cancer (ER+/HER2-eBC): Final analysis of the randomized, open-label, international phase 2 coopERA BC study. *J Clin Oncol* 2022;40:589-589. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.589