

¿ESTÁ GANANDO TERRENO LA NEOADYUVANCIA ENDOCRINA EN CÁNCER DE MAMA?

ANA CECILIA CONTRERAS CASTILLO, NINO FERRI NICASSIO.

ONCOLOGÍA MÉDICA, CIRUGÍA ONCOLÓGICA, VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

RESUMEN

OBJETIVO: Neoadyuvancia con quimioterapia en cáncer de mama ha demostrado su eficacia y seguridad especialmente en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, enfermedad triple negativo y, algunos casos de tumores con receptor hormonal positivo HER2 negativo que se habrían considerado de alto riesgo. El subgrupo receptor hormonal positivo y HER2 negativo tiene menor probabilidad de respuesta a quimioterapia neoadyuvante comparado con otros subtipos biológicos. Desde hace una década hemos observado un incremento en la estrategia de terapia preoperatoria sin quimioterapia para cáncer de mama RH+ y HER2 negativo. **MÉTODO:** Revisamos literatura, conscientes que no disponemos de biomarcadores predictivos que indiquen si deberíamos continuar la neoadyuvancia endocrina, seguir quimioterapia o incluir inhibidores de CDK 4/6, inmunoterapia u otras terapias dirigidas a blancos específicos. Aportamos información sobre la cirugía después de neoadyuvancia endocrina y la diferencia entre la respuesta completa patológica tras terapia endocrina, comparada con la obtenida después de quimioterapia preoperatoria. **CONCLUSIÓN:** Por ahora, la evaluación clínica, radiológica, el Ki67 han mostrado resultados consistentes para decidir si continúa o no con el tratamiento. El índice de pronóstico endocrino preoperatorio y las plataformas genómicas han aportado datos interesantes incluso en pacientes con axila positiva. La conducta ideal para posmenopáusicas con cáncer de mama RH+ y HER2 negativo sin alto riesgo de recurrencia sería administración de inhibidores de aromatasa con evaluación, si fuera posible, del Ki67 en el tejido tumoral a las dos o cuatro semanas de terapia endocrina neoadyuvante.

PALABRAS CLAVE: Inhibidor de la aromatasa, quimioterapia neoadyuvante, inmunoterapia, respuesta patológica completa, KI67, biomarcador, predictivo

SUMMARY

OBJECTIVE: The neoadjuvant chemotherapy in the breast cancer has demonstrated efficacy and safety especially in patients with HER2 positive breast cancer, triple negative disease and, in some cases of hormone receptor positive HER2 negative tumors that would have been considered high risk. The hormone receptor positive and the HER2 negative subgroup has a lower probability of response to the neoadjuvant chemotherapy compared to other biologic subtypes. Since a decade ago we have observed an increase in the strategy of the preoperative therapy without the chemotherapy for HR+ and HER2-negative breast cancer. **METHOD:** We reviewed literature, aware that we do not have predictive biomarkers to indicate whether we should continue the endocrine neoadjuvant, continue with chemotherapy or include the CDK 4/6 inhibitors, immunotherapy or other targeted therapies. We provide information on surgery after the endocrine neoadjuvant and the difference between pathologic complete response after endocrine therapy compared to that obtained after preoperative chemotherapy. **CONCLUSION:** For now, clinical, radiological, the Ki67 index evaluation have shown consistent results to decide whether or not to continue with the treatment. The preoperative endocrine prognostic index and the genomic platforms have provided interesting data even in axilla-positive patients. The ideal behavior for postmenopausal women with HR+ and HER2-negative breast cancer without high risk of recurrence would be the administration of the aromatase inhibitors with assessment, if possible, of the Ki67 index in tumor tissue at two to four weeks of the neoadjuvant endocrine therapy.

KEY WORDS: Aromatase inhibitor, neoadjuvant chemotherapy, immunotherapy, pathological complete response, KI67, biomarker, predictive.

Recibido: 19/09/2024 Revisado: 12/10/2024

Aceptado para publicación: 01/11/2024

Correspondencia: Dra. Ana Cecilia Contreras. Tel: +58 4166413212. E-mail: anacontreras6@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens.

Los criterios para tratamiento neoadyuvante o previo a cirugía en cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+) y HER2 negativo son similares a los que aplicamos cuando administramos quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante (QTNA): pacientes con tumores de ≥ 2 cm, axila positiva. Nótese que no nos hemos limitado al criterio de irreseccabilidad. También indicamos neoadyuvancia endocrina (NE) cuando deseamos incrementar la tasa de preservación de la mama, convertir tumores RH+ y HER2 negativo localmente avanzado en enfermedad resecable y evaluar *in vivo* la efectividad de agentes antineoplásicos. Se beneficiaría la paciente al conocer su pronóstico a largo plazo y al recibir tratamiento adyuvante guiado por los resultados del tratamiento preoperatorio.

Si ambos procedimientos son efectivos, el menos tóxico y costoso debería prescribirse con más frecuencia. Durante años se ha mostrado evidencia de la efectividad de la neoadyuvancia endocrina pero es en los últimos 10 años cuando hemos observado un incremento en esta estrategia la cual no solo puede transformar tumores irreseccables en operables e incrementar las tasas de cirugía conservadora en pacientes que no son elegibles para QTNA, también representa un instrumento para medir la sensibilidad del tumor a terapias dirigidas a blancos específicos y pudiera contribuir con la identificación de marcadores específicos para tumores hormono sensibles. Además de estos parámetros, la identificación de factores pronósticos en RH+ y HER2 negativo es una determinación que puede ayudar a precisar cuáles pacientes RH+ y HER2 negativo pueden prescindir con certeza de la quimioterapia ⁽¹⁾.

En el estado del arte para tumores de mama luminales presentado por Sirico y col., se concluye que la NE es tan efectiva y menos

tóxica comparada con la QTNA. Se obtuvieron tasas satisfactorias de cirugía preservadora y se han logrado casos operables a partir de tumores RH+ y HER2 negativo inoperables, así como datos invaluable para investigación translacional. Los agentes preferidos son los inhibidores de aromatasa durante 3-4 meses asociados a análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante (HLHL) en varones y premenopáusicas. Pacientes con niveles más altos de receptores hormonales y más bajos de KI67 (<10 %) serían los más adecuados para esta estrategia endocrina preoperatoria. Aún es un reto la evaluación de la respuesta tumoral, tanto clínicamente como en imágenes y el tiempo para la primera biopsia tras el inicio de NE. Se necesitan biomarcadores para selección de candidatos como firmas basadas en expresión génica, ensayos clínicos con estas plataformas e investigación de ADN tumoral circulante ⁽²⁾.

¿CUÁLES HAN SIDO LOS CRITERIOS PARA INCLUIR PACIENTES EN TRATAMIENTOS ENDOCRINOS PREOPERATORIOS?

La terapia endocrina previa a la cirugía se indica en tumores avanzados con RH positivo (Allred 7-8, o > 50 % de tinción para receptor de estrógeno) ⁽³⁾.

Elementos tradicionales para selección de pacientes en NE han sido RH positivo, estadio II o III y estatus posmenopáusico ⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POSTERIOR A NEOADYUVANCIA ENDOCRINA

Mantiene los cánones ya estipulados y conocidos en la QTNA, como los márgenes amplios y libres y extirpación de piel comprometida o infiltrada. Aunque la tasa de cirugía conservadora es mayor, los algoritmos de la cirugía axilar aún no están bien definidos. Weiss y col., han notado en este grupo de pacientes que han recibido

NE un mayor porcentaje de axila negativas, así como también han desarrollado su experiencia obviando la disección axilar en las pacientes con micrometástasis de un solo nódulo linfático, es decir, microfocos menores de 2 mm.

Han comprobado una menor carga ganglionar después de NE en relación con la quimioterapia neoadyuvante. Los limitados datos observacionales disponibles revelan que la disección de ganglios linfáticos axilares (ALND) se realiza con menos frecuencia para ganglios positivos después de NE que tras QTNA; las tasas de ALND después de NE guardan mayor similitud con las tasas de los pacientes en la cirugía inicial. No sabemos con certeza si la importancia pronóstica de la enfermedad ganglionar residual después de NE tenga las mismas implicaciones que la enfermedad residual después de QTNA⁽⁵⁾.

Dixon y col., reclutaron 242 pacientes con una media de 76 años; alrededor de 182 pacientes consecutivos se trataron con letrozol neoadyuvante durante 3 meses o más y 63 pacientes han continuado con letrozol más allá de los 3 meses, 70 % de 182 pacientes tuvieron una respuesta completa o parcial a los tres meses. En el grupo que prolongó la terapia con letrozol la tasa de respuesta se incrementó al 83,5 %. Continuar con letrozol más allá de los 3 meses aumentó el número de mujeres que inicialmente requirieron mastectomía o tenían cáncer de mama localmente avanzado y posteriormente fueron aptas para cirugía conservadora de mama. El tratamiento con letrozol neoadyuvante para permitir la cirugía conservadora de la mama se asocia con buenas tasas de control de la enfermedad a largo plazo, si han recibido radioterapia posoperatoria⁽⁶⁾.

¿EXISTE UN ESTUDIO DE IMÁGENES PRECISO PARA EVALUAR RESULTADOS DE NEOADUVANCIA ENDOCRINA?

Los estudios de imágenes (mamografía, ultrasonido y resonancia magnética) son

fundamentales para evaluar respuesta a NE. Evaluaron si el fenotipo de la RMN y el realce parenquimatoso de fondo (BPE) pueden predecir la respuesta a la NE (enfermedad estable o reducción del tamaño del tumor en el examen clínico y/o ecográfico). Se sugiere que el BPE mínimo/leve puede predecir una respuesta positiva a la NE. Un mayor grado de BPE fue significativamente predictivo de una respuesta negativa a NE⁽⁷⁾.

No hay consenso en cuanto a directrices sobre la vía óptima para evaluar la respuesta tumoral a la NE. Hemos incluido las recomendaciones de Fowler y col., realizar la misma modalidad y protocolo de imágenes tras la terapia para medir la respuesta y repetir la mamografía de diagnóstico y/o ecografía para planificar la localización preoperatoria si vamos a hacer una cirugía preservadora de mama⁽⁸⁾.

La RMN de la mama con contraste dinámico es el método más preciso en la evaluación de respuesta al tratamiento del tumor primario. Las imágenes funcionales y moleculares, que utilizan técnicas avanzadas de imágenes por RMN y/o imágenes con radionúclidos, son métodos emergentes para evaluar los cambios fisiológicos inducidos por el tratamiento y pueden indicar una respuesta antes que las imágenes anatómicas⁽⁸⁾.

APORTE DE ALGUNAS GUÍAS INTERNACIONALES A LA ELECCIÓN DE NEOADUVANCIA ENDOCRINA

NE es una opción de tratamiento para posmenopáusicas con RH positivo y HER2 negativo y cuenta con el apoyo de directrices internacionales reconocidas.

Según *NCCN* la terapia endocrina preoperatoria sola puede considerarse para pacientes con enfermedad ER positiva basadas en comorbilidades o en luminales de bajo riesgo según las características clínicas y/o firmas genómicas (hasta que se logre el efecto deseado⁽⁹⁾).

Las Guías *NICE* de Reino Unido recomiendan la NE para posmenopáusicas con cáncer de mama invasivo RH+ como una opción para reducir el tamaño del tumor si no hay una indicación definida para la quimioterapia. Puede ser tan eficaz como la QTNA en cuanto a tasas de conservación de la mama y reducción del tamaño del tumor. La NE es menos eficaz que la QTNA cuando se administra en premenopáusicas para reducir el tamaño del tumor. Sin embargo, algunos tumores pueden responder, así que puede ser eficaz en algunas mujeres premenopáusicas ⁽¹⁰⁾.

En pacientes con cáncer de mama temprano RH+ y HER2 negativo, sin certezas acerca del tratamiento adyuvante con quimioterapia aún con la revisión de datos clínico patológicos y genómicos, se pueden indicar ensayos de expresión génica y evaluación de terapia endocrina en el contexto preoperatorio. Categoría II, B (*ESMO*) ⁽¹¹⁾.

La evidencia demuestra que el grupo con mayor incremento en opciones de tratamiento local regional tras NE con un inhibidor de aromatasa son las posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo. Así, ha sido objeto de recomendación en las guías de *ASCO* con calidad de evidencia intermedia y fuerza de recomendación moderada. A las premenopáusicas RH+ y HER2 negativo en estadios iniciales, no se les debería ofrecer rutinariamente la NE salvo la inclusión en un ensayo clínico según guías de *ASCO* ⁽¹²⁾.

En *St. Gallen International Breast Cancer Conference* 2021, 98 % de los panelistas ya no consideran QTNA como terapia de elección para posmenopáusicas RH+ HER2 negativo de bajo riesgo clínico y/o genómico. Sin embargo, es necesario realizar una mejor selección de los pacientes candidatas a recibir NE ⁽¹³⁾.

¿CÓMO EVALUAMOS LA RESPUESTA A NEOADYUVANCIA ENDOCRINA?

Un parámetro a revisar tras tratamiento con terapia endocrina (TE) preoperatorio lo

representa la respuesta completa patológica (RCP): ausencia de enfermedad *in situ* o invasiva después de terapia preoperatoria. Menos frecuente con TE que con QTNA. Pacientes con RH+ que reciben NE tienen tasas bajas de RCP. Los inhibidores de aromatasa son más eficientes que el tamoxifeno en NE y deberían recomendarse al menos 6 meses en primera línea, aunque no disponemos de una guía sólida para NE. No contamos con marcadores específicos para la selección de pacientes ⁽¹⁴⁾.

La RCP ha resultado un marcador útil en tumores triple negativo de mama y en enfermedad HER2 positivo. En el caso de tumores RH+ y HER2 negativo la revisión sistemática y el metaanálisis de Conforti y col., en la revisión de 54 ensayos clínicos aleatorios en 32 611 pacientes mostró debilidad entre RPC y resultados a largo plazo; por lo tanto, en este subgrupo la RCP no sería el parámetro apropiado para valorar la estrategia neoadyuvante como marcador pronóstico en los ensayos clínicos del cáncer de mama RH+ y HER2 negativo. Se requieren estudios para investigar tasas de supervivencia a largo plazo ⁽¹⁵⁾.

También se ha señalado el índice de proliferación Ki67 para medir la respuesta terapéutica ⁽¹⁶⁾. La conducta de evaluar el tumor a las dos o cuatro semanas después del inicio de terapia endocrina para medir Ki67 ha mostrado disminución en los valores de este índice de proliferación. La NE puede considerarse una estrategia alternativa eficaz y bien tolerada para posmenopáusicas con tumores RH+ y HER2 negativo. La información proporcionada por los cambios en Ki67 es útil en términos de sensibilidad endocrina y pronóstico de pacientes ⁽¹⁷⁾.

Considerando que la RCP no representa un marcador predictivo en cáncer de mama RH+ y HER2 negativo se pudieran combinar los resultados genómicos con la medición de Ki67 (durante el tratamiento y tras la cirugía), receptor

de estrógeno basal y posquirúrgico, carga tumoral residual posquirúrgica y niveles de ADN de células tumorales basales circulantes, durante el tratamiento y ulterior cirugía. Esta metodología permitiría una mejor selección de pacientes o bien para NE o para QTNA y una estrategia adyuvante adaptada a cada paciente. El objetivo era describir la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) a 5 años de pacientes con cáncer de mama pN0-1 cuyo tratamiento fue guiado por una combinación de la plataforma *recurrence score* (RS) y su respuesta a la terapia endocrina. Esta última se definió como $Ki67 \leq 10\%$ después de 3 semanas de terapia endocrina prequirúrgica ($Ki67_{pos} \leq 10\%$). La comparación principal se realizó entre dos grupos de pacientes tratados solo con NE: RS 0-11 (el brazo de control) y RS 12-25 y $Ki67_{pos} \leq 10\%$ (el brazo experimental). Un tercer grupo con RS 12-25 y $Ki67_{pos} > 10\%$ recibieron quimioterapia antes de la ET. Sin quimioterapia, los pacientes con RS 12-25 y $Ki67 \leq 10\%$ tras NE tuvieron un resultado no significativamente diferente de aquellos que tenían RS 0-11. Este cambio o respuesta en $Ki67$ refleja la sensibilidad biológica de los tumores individuales al tratamiento endocrino y se encontró que predice la eficacia clínica a largo plazo del mismo ⁽¹⁸⁾.

Aún no conocemos el rango ideal de $Ki-67$ para la decisión terapéutica. Según algunos autores la cifra límite de $Ki67$ para determinar si continuamos la NE sería igual o mayor al 10%. Un metaanálisis de 7 897 pacientes de 12 estudios demostró que aquellas pacientes con cáncer temprano RH+ y HER2 negativo con $Ki-67$ elevado tendrían altas tasas de recurrencia y mortalidad; cuando la NE se administraba por un período de 2 a 4 semanas y el índice $Ki-67$ en la biopsia es alto la supervivencia libre de recaída es peor ⁽¹⁹⁾.

Los marcadores usados además del $Ki67$, serían el *PEPI* (índice de pronóstico endocrino preoperatorio) y las plataformas genómicas,

actualmente en investigación. El *PEPI* incluye el estado del receptor de estrógeno, tamaño patológico del tumor y estado ganglionar. Escore 0 sería bajo, intermedio de 1 a 3 y un valor ≥ 4 se consideraría alto. Este índice guarda relación significativa con tasas de recaída posterior a NE en los estudios PO24 y se ha revalidado en el estudio *IMPACT* ⁽²⁰⁾.

No contamos con un marcador efectivo para evaluar NE. Ander y col., idearon una función que representaría una nueva ecuación: TCS, tamaño de la celularidad del tumor. El valor es el resultado del producto entre la celularidad residual del tumor en el espécimen quirúrgico (tras NE) y el tamaño patológico del tumor en 104 pacientes posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo tratadas con NE durante 7 meses en promedio. En consecuencia, los tumores con alta expresión de $Ki67$ residual ($\Delta Ki67 > 0$ y alta expresión de $Ki67$ en cirugía) también presentan un TCS alto, lo que sugiere que los TCS podrían ser un biomarcador prometedor de respuesta a NE. Resultados: la evaluación radiológica subestima el tamaño patológico del tumor; sin embargo, se puede usar como indicador de la respuesta tumoral. Los autores proponen que este instrumento (TCS), podría convertirse en un nuevo instrumento sencillo, reproducible y correlacionado con los medidores disponibles para estandarizar la respuesta a la NE. Los hallazgos de estos investigadores arrojan luz sobre la dinámica de la respuesta tumoral a la NE, desafían el paradigma de la capacidad de la NE para disminuir el volumen quirúrgico y señalan la utilidad del TCS para cuantificar la respuesta tumoral dispersa ⁽²¹⁾.

¿PUEDEN LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS IDENTIFICAR PACIENTES HR+ Y HER2 NEGATIVO DE ALTO RIESGO?

El subtipo RH+ y HER2 negativo representa un grupo heterogéneo de cáncer de mama. Esta

característica está asociada a factores predictivos y pronósticos.

Un estudio evaluó 8 centros de pacientes RH+ y HER2 negativo (1 416 tumores) para detectar los subgrupos no lumbinales. Se crea el instrumento *NOLUS* con *PAM50* y Ki-67 para enfermedad no luminal, puntuación de 0 a 100; cubre la proporción de receptor de estrógeno, receptor de progesterona y Ki67 en células tumorales. El rendimiento se determinó con área bajo la curva (AUC). La enfermedad no luminal tuvo menor proporción de células ER positivas $P < 0,01$ y células PR positivas ($P < 0,01$) y mayor porcentaje de células Ki67 positivas $P = 0,01$. *NOLUS* se asoció significativamente con enfermedades no lumbinales. Si los datos de expresión genética no están disponibles, *NOLUS* sería útil para reconocer enfermedades no lumbinales en el cáncer de mama HR+/HER2 negativo ⁽²²⁾.

Un metaanálisis con la plataforma *Oncotype*^a RS (21 genes) en la biopsia diagnóstica pudiera ser útil para orientar la prescripción de NE ⁽²³⁾

- Biomarcadores predictivos: expresión génica o test genómico en 8 estudios prospectivos a 691 pacientes.
- RCP: la quimioterapia produce mayor tasa de respuesta completa patológica que la NE.
- Alcanzaron RCP (2,8 %) y el grupo RS no logró predecir RCP después de la NE.
- RS elevado se asocia con incremento en la tasa de RCP y un índice de RS bajo a intermedio pudiera indicar resistencia relativa a la quimioterapia.

Conclusión: las estimaciones de este análisis indican que aquellos con RS de bajo a intermedio en la biopsia con aguja gruesa tienen cuatro veces más probabilidades de responder a la NE que aquellos con RS de alto riesgo. Realizar pruebas de RS en la biopsia diagnóstica puede ser útil para orientar la prescripción de NE.

Nitz y col., (ensayo *ADAPT*) presentaron el primer estudio combinando la expresión del índice de recurrencia (RS) y la respuesta luego de tres semanas de terapia endocrina preoperatoria para aplicar la NE en cáncer de mama temprano. El estudio *ADAPT* estima la mejoría en evaluación de riesgos y predicción del éxito de la terapia en pacientes con cáncer de mama estadios iniciales mediante el uso adelantado de biomarcadores para la toma de decisiones terapéuticas y personalización de las terapias. En el ensayo endocrino, las pacientes recibieron solo terapia endocrina; pacientes con ganglios linfáticos regionales patológicos (0 a 3) ingresaron el brazo de control si el índice RS ≤ 11 y al brazo experimental si RS estaba en el rango 12-25 y respuesta (Ki67pos ≤ 10 %). Todos los demás pacientes (incluidos N0-1 con RS de 12-25 sin respuesta a ET) recibieron quimioterapia densa en dosis (TC) seguido de ET. El punto final primario del ensayo endocrino fue la no inferioridad de la tasa de supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años. Se demuestra que el tratamiento sistémico basado en la respuesta RS y ET es factible en la rutina clínica y evita la QT en pacientes pre y posmenopáusicas con ≤ 3 ganglios linfáticos afectados ⁽²⁴⁾.

NEADYUVANCIA ENDOCRINA Y QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Peng X y col., seleccionaron pacientes de la base de datos nacional con cáncer de mama RH+ y HER2 negativo ≥ 18 años y tumores cT1-4N0-XM0, 2 914 pacientes para NE y 2 914 pacientes quienes fueron sometidas a cirugía como tratamiento primario. El objetivo era evaluar resultados con NE y su relación con el requerimiento de quimioterapia adyuvante posterior a la cirugía. Se necesitan más estudios para evaluar más detalladamente la data y así disponer de información más precisa que identifique la población más susceptible

de beneficio con NE. Se puede concluir que las pacientes que recibieron NE necesitaron una proporción significativamente menor de quimioterapia adyuvante ($P < 0,001$) comparadas con las que no recibieron NE ⁽²⁵⁾.

El ensayo *ALTERNATE* pretende evaluar aún más el índice Ki67 bajo tratamiento y la puntuación *PEPI* tras terapia como biomarcadores para orientar la planificación del tratamiento (neo) adyuvante. 1 362 posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo estadio II-III con cualquiera de los siguientes esquemas durante 6 meses: NE con anastrozol, fulvestrant o la combinación de ambos (fulvestrant 18 meses → anastrozol 3 años) seguido del mismo esquema en el entorno adyuvante. Requisito indispensable, la biopsia de mama después de 4 semanas en pacientes con Ki67 > 10 %; el procedimiento es opcional a las 12 semanas. Con el índice Ki67 > 10 % se debe cambiar a QTNA. Las mujeres que hayan cumplido 6 meses de NE y tengan ganglios axilares positivos o Ki67 > 2,7 % en la enfermedad residual tras cirugía recibirán quimioterapia adyuvante. La justificación de este estudio se basa en que una mayor expresión del marcador de proliferación, Ki67, después de 2 semanas de TE neoadyuvante, se asocia con una supervivencia libre de recurrencia deficiente, y que los pacientes con hallazgos quirúrgicos de pT1/2, enfermedad pN0, Ki67 ≤ 2,7 % y puntaje *ER Allred* de 3-8 después de la TE neoadyuvante tienen tasas de recurrencia extremadamente bajas. Ni fulvestrant ni F+anastrozol mejoraron significativamente la tasa de enfermedad sensible a terapia endocrina en comparación con anastrozol solo en posmenopáusicas con cáncer de mama ER+ HER2 negativo localmente avanzado. Se esperan datos de supervivencia libre de recaída ⁽²⁶⁾.

TRATAMIENTO ENDOCRINO NEOADYUVANTE

Los resultados obtenidos después de NE con inhibidores de aromatasa en posmenopáusicas con cáncer de mama RH+ y HER2 negativo

sugieren que NE representaría el estándar de oro para este grupo. La evidencia de esta estrategia en premenopáusicas es limitada ⁽²⁷⁾.

Pacientes con subtipo luminal y HER2 negativo representan el 65 %-70 % de los tumores mamarios. En estadios iniciales la NE representa el tratamiento básico, siendo la QTNE el esquema más útil para premenopáusicas, varones y posmenopáusicas de alto riesgo.

Para varones candidatos a NE la droga de elección es tamoxifeno. Si está contraindicado el tamoxifeno se prescribe un inhibidor de aromatasa combinado con HLHL ⁽²⁸⁾.

En pacientes posmenopáusicas, la NE primaria generalmente se administra durante 4 a 8 meses previa a la cirugía o hasta máxima respuesta y continúa después de la cirugía. Los inhibidores de aromatasa (IA) son más eficaces que el tamoxifeno para disminuir el tamaño del tumor y facilitar una cirugía menos extensa. Una buena respuesta a la terapia endocrina preoperatoria de *PEPI*, puede, en combinación con otros factores clínicos, guiar la selección de pacientes con pronóstico favorable que no requieren quimioterapia adyuvante ⁽²⁹⁾.

En cuanto a los IA en neoadyuvancia, anastrozol, letrozol y exemestane en posmenopáusicas RH+ estadios II y III, el estudio Z1031B evaluó además Ki-67 después de 2 a 4 semanas de terapia. Si Ki-67 > 10 %, las pacientes cambiaban a quimioterapia preoperatoria. En 5 años de seguimiento solo 3,7 % de recaídas (*PEPI* score 0) contra 14,4 % (*PEPI* score > 0) ⁽³⁰⁾.

Aún no contamos con una cifra estándar sobre el período de tiempo ideal para NE. Los lapsos cumplidos por algunos ensayos sitúan la cifra entre 3 y 8 meses ^(31,32).

Yamamoto y col., presentan el punto final requerido como base para calcular la duración óptima de NE: si el objetivo es la reducción tumoral o la programación de una cirugía conservadora de mama, recomienda al menos 6 meses de terapia endocrina ⁽³³⁾.

En San Gallen 2023, 38 % de miembros del panel votaron por una estrategia endocrina preoperatoria en una paciente de 70 años RH+ y HER2 negativo (cT3N1) con tumor de bajo riesgo clínico y genético por un lapso aproximado de seis meses. Otro grupo (35 %), abogó por administrar el tratamiento hasta respuesta máxima, previo a cirugía ⁽³⁴⁾.

Un metaanálisis de 3 490 pacientes posmenopáusicas RH+ y HER2- mostró resultados similares tras NE (IA) comparando con QTNA en cuanto a tasa de respuesta y procedimientos de cirugía conservadora. Se presentó mayor toxicidad en pacientes del grupo de QTNA. Los IA se asociaron con una tasa de respuesta clínica significativamente mayor, así como respuesta radiológica y la tasa de cirugía preservadora de mama ($P < ,001$) comparado con tamoxifeno ⁽³⁵⁾.

La quimioterapia asociada simultáneamente a NE en pacientes RH+ y HER2 negativo es un tema controversial. Los carcinomas HR+HER2- suelen responder menos a la quimioterapia primaria y obtener menor beneficio en el entorno neoadyuvante. Las guías tampoco recomiendan la TE neoadyuvante para este subtipo debido a su eficacia terapéutica limitada. En esta revisión sistemática y metaanálisis se evaluaron 690 pacientes con cáncer de mama HR+ HER2 negativo quiénes recibieron quimioterapia y TE a título neoadyuvante: 1. Epirubicina o doxorubicina + ciclofosfamida seguidos de docetaxel, 2. TAC, 3. TP (nab-paclitaxel + carboplatino/cisplatino, 4. CMF y 5. FEC. La TE incluye tamoxifeno o IA con o sin supresión ovárica. La modalidad combinada (quimioterapia y TE) se suministró previo a la cirugía a 345 pacientes aleatorizados y los 345 restantes se asignaron al grupo control. La tasa de RCP en el grupo concurrente no alcanzó significación estadística. Mujeres con alto índice de Ki67 de inicio (>20 %) mostraron respuesta clínica significativamente mejor con el esquema

concurrente ($P=0,001$). El brazo de QT + terapia endocrina concurrente pudiera obtener una significativa tasa de respuesta objetiva (respuesta completa + respuesta parcial) estadísticamente superior a la quimioterapia sola. La estrategia concurrente mejoró significativamente la tasa de cirugía conservadora ^(36,37).

Sugiu y col., demostraron que en el grupo con Ki67 alto, tanto pacientes con terapia concurrente ($P = 0,084$) como los de quimioterapia sola ($P = 0,026$) tuvieron reducciones relativamente favorables en el tamaño del tumor ⁽³⁸⁾.

Otras estrategias terapéuticas han incluido el uso de un inhibidor de la proteína reguladora de mTOR, everolimus, en 202 pacientes posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo y enfermedad avanzada. En este estudio FASE II la supervivencia media libre de progresión fue de 22 meses. No se alcanzó la mediana de supervivencia global. Se sugiere la combinación de everolimus y terapia endocrina para este grupo de pacientes ⁽³⁹⁾.

La vía PI3K activada es una de las responsables en la resistencia a terapia endocrina en pacientes con tumores luminales. Taselisib, inhibidor de la enzima PI3K, promotora del crecimiento del cáncer, asociado a letrozol en pacientes RH+ y HER2 negativo en estadios iniciales ha mostrado incremento significativo en respuesta objetiva. El estudio *LORELEI* incluyó 334 pacientes estadio I-III, no logrando ventaja significativa en RCP en el grupo tratado con Taselisib ⁽⁴⁰⁾.

La enfermedad RH+ y HER2 positivo es heterogénea desde el punto de vista molecular y no disponemos de marcadores predictivos/pronósticos validados que pudieran asignar con certeza a los pacientes a NE o QTNA. Hasta la fecha, los estudios publicados sobre CDK4/6i como tratamiento neoadyuvante se pueden clasificar en dos grandes grupos: CDK4/6i + TE vs., TE sola, y aquellos que compararon CDK4/6i + TE vs., quimioterapia estándar. Estos incluyen *MONALEESA-1* y *FELINE* para ribociclib,

PALLET para palbociclib y *NeoMONARCH* para abemaciclib. La disminución de la tinción de Ki67 entre 2 y 4 semanas desde el inicio de la NE es un marcador de eficacia sólido y validado. Sin embargo, la adición de un CDK4/6i no indujo cambios en la proporción de la puntuación 0 del índice del PEPI o de la RPC en el momento de la cirugía. Los estudios comparativos con QTNA fueron NeoPAL para palbociclib y *CORALLEEN* para ribociclib. La selección inicial de pacientes se centró en enfermedad de alto riesgo basándose en plataformas genómicas como el riesgo de recurrencia (ROR) de PAM50. Ambos estudios demostraron que QTNA se asocia con una mayor actividad en términos de muerte celular y carga de cáncer residual (RCB) para el momento de la cirugía, mientras que CDK4/6i + NE mostró un efecto antiproliferativo mayor y más rápido basado en los cambios de Ki67⁽⁴¹⁾.

En un estudio fase III doble ciego en posmenopáusicas con cáncer avanzado de mama RE + y HER2 negativo, la supervivencia libre de progresión fue favorable significativamente en la combinación letrozol con palbociclib (444 pacientes) en primera línea vs., letrozol con placebo (222 pacientes) (HR 0,563; 1-sided P < 0,0001)⁽⁴²⁾.

Aunque se desconoce el valor pronóstico de la reducción de la estadificación molecular con letrozol y palbociclib neoadyuvante, una proporción significativa de pacientes con estadios tempranos RH+ y HER2 negativo con índice de recurrencia alto de inicio (*Oncotype DX Breast Recurrence Score*[®] (≥18) y Ki67 de base en ≥20 % redujeron la estadificación patológica o molecular con este régimen (letrozol y palbociclib neoadyuvante). Se requieren más estudios para determinar si esta población pudiera evitar la quimioterapia si se usa esta estrategia⁽⁴³⁾.

Aún se esperan datos con un tiempo de seguimiento más largo y más resultados de ensayos clínicos sobre combinaciones de inhibidores de CDK y terapia endocrina en

neoadyuvancia de tumores RH+ y HER2 negativo (*neoMONARCH*, *PALLET*, *CORALLEEN* y *FELINE*). La combinación de terapia endocrina con inhibidores de CDK 4/6 pudiera mejorar significativamente la eficacia del arresto completo del ciclo celular ($p < 0,00001$) en pacientes con neoadyuvancia y adyuvancia en mujeres con cáncer de mama RH+ y HER2 negativo⁽⁴⁴⁾.

Ribociclib combinado con letrozol preoperatorio en posmenopáusicas con cáncer de mama resecable RH+ y HER2 negativo mostró una mayor reducción del Ki67 en el brazo combinado (letrozol+ribociclib). Este ensayo fue un estudio de ventana de oportunidad. El primer brazo del estudio correspondió a letrozol 2,5 mg/día, el segundo y tercero a letrozol + ribociclib, 400 o 600 mg, respectivamente. Se analizaron biopsias del tumor y del ADN tumoral circulante al comenzar el estudio y a los 14 días de tratamiento (antes o durante la cirugía). Se evaluó Ki67 en la rama de letrozol y en brazos combinados (letrozol+ribociclib), siendo mayor la disminución del índice Ki67 en brazos combinados⁽⁴⁵⁾.

El abemaciclib preoperatorio con anastrozol logró una disminución significativa del Ki-67 tras 2 semanas de tratamiento en pacientes HR+ y HER2 negativo estadio I-IIIb⁽⁴⁶⁾.

Un nuevo criterio de valor sustituto para evaluar el beneficio de los inhibidores de CDK4/6 + NE, lo representa una expresión de Ki67 <2,7 % lo que indica un arresto completo del ciclo celular (CCCA). Johnston y col., también establecieron el punto de corte de la retención del ciclo celular en el índice Ki67 en 2,7 % demostrando que asociar palbociclib al letrozol mejoró significativamente la supresión de la proliferación de células malignas (Ki-67) en posmenopáusicas con cáncer de mama primario con tumores igual o mayor de 2 cm y RE+, pero no se incrementó la tasa de respuesta clínica durante 14 semanas, lo que posiblemente

estuvo relacionado con una reducción simultánea de la apoptosis. El ensayo *PALLET* demostró que la adición de palbociclib al letrozol mejoró notablemente la supresión de la proliferación de células malignas, medida por la expresión de Ki-67, pero no aumentó la reducción del tumor, determinada por ecografía clínica ⁽⁴⁷⁾.

Hurvitz y col., evaluaron posmenopáusicas estadio I-IIIb RH+ y HER2 negativo asignadas aleatoriamente a terapia inicial de 2 semanas con abemaciclib, anastrozol o abemaciclib más anastrozol seguido de 14 semanas de la combinación. El objetivo principal midió el cambio en el índice Ki67 desde el principio hasta las 2 semanas de tratamiento. Mayor número de pacientes en el brazo abemaciclib más anastrozol lograron arresto completo del ciclo celular ($P < 0,001$) comparado con el resultado del brazo anastrozol solo. Abemaciclib condujo a una potente detención del ciclo celular, y, combinado con anastrozol, una mayor activación inmune ⁽⁴⁸⁾.

Un enfoque diferente lo representa el ensayo *CORALLEEN* evaluando un esquema de poliquimioterapia vs., letrozol más ribociclib como terapia neoadyuvante en posmenopáusicas con subtipo luminal B y HER2 negativo. 106 pacientes de 21 centros fueron evaluadas en este estudio aleatorizado fase 2 y se concluye que algunas pacientes RH+ y HER2 negativo de alto riesgo en estadios iniciales podrían lograr la reducción molecular de la enfermedad con inhibidores de CDK y TE ⁽⁴⁹⁾.

Se evaluaron dos modalidades terapéuticas neoadyuvantes en el estudio *FELINE*: letrozol solo o con ribociclib en modo intermitente o continuo en pacientes RE+ y HER2 negativo, tumor mayor de 2 cm y N+. La tasa de arresto completo del CCCA a las 2 semanas fue superior en la dupla letrozol-ribociclib pero no se mantuvo en la cirugía. La asociación de ribociclib al letrozol no se tradujo en mayor proporción de mujeres con *PEPI* 0. El tratamiento continuo o intermitente con ribociclib mostró eficacia y toxicidad similar ⁽⁵⁰⁾.

POETIC es un ensayo fase 3, aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico y abierto (130 hospitales del Reino Unido) en el que mujeres posmenopáusicas de al menos 50 años con un estado funcional de la OMS de 0 a 1 y cáncer de mama operable con RH positivos fueron asignadas aleatoriamente (2:1) a POAI (IA preoperatorio y perioperatorio): letrozol o anastrozol durante 14 días antes y después de la cirugía o ningún POAI (control). El tratamiento adyuvante se administró según la práctica local estándar del Reino Unido. El criterio de valoración principal fue el tiempo hasta la recurrencia.

Los pacientes con un Ki67 inicial bajo (<10 %) tenían un riesgo bajo de recurrencia 4,3 % en cáncer de mama HER-2 negativo, y en aquéllos con Ki67 inicial alto (>10 %) el riesgo de recurrir fue de 21,5 % en cáncer de mama HER-2 negativo. Pacientes con Ki67 inicial bajo o Ki67 bajo inducido por POAI asociado con un buen pronóstico, evolucionan bien con TE estándar adyuvante y Ki67 alto inducido por POAI podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante adicional o de ensayos de nuevas terapias. El cambio de Ki67 después de 2 semanas de NE proporcionó sustancialmente más información pronóstica para pacientes que tenían un Ki67 inicial alto. No se ha demostrado que los POAI mejoren los resultados del tratamiento, pero se pueden utilizar sin perjuicio para ayudar a seleccionar la terapia adyuvante adecuada en función del Ki67 tumoral ⁽⁵¹⁾.

PACIENTES HR+ Y HER2 NEGATIVO DE ALTO RIESGO: UN RETO SIN RESPUESTA

Lammers y col., mostraron resultados en 87 455 mujeres con RH+ y HER2 negativo: 50 % tenían bajo riesgo, 33 % con riesgo intermedio y 13 % de alto riesgo ⁽⁵²⁾.

La base de datos americana *Flatiron* mostró una cifra de 14 % de pacientes RH+ y HER2 negativo de alto riesgo (≥ 4 ganglios linfáticos, o 1-3 ganglios linfáticos y grado 3, tumor ≥ 5 cm

o Ki-67 ≥ 20 %); estadios IA–IIIC HR+ y HER2 negativo. Pacientes RH+ y HER2 negativo con tumores mayores de 4 cm, estado ganglionar >4 ganglios positivos o 1-3 ganglios positivos con tumor ≥ 5 cm o grado tumoral 3 representan un reto para el especialista. Se incluyeron 4 028 pacientes RH+ y HER2 negativo entre 2011 y 2020, se han clasificado 557 como riesgo alto para iDFS y supervivencia libre de recaída a distancia. El riesgo de recurrencia o muerte fue tres veces mayor en el grupo de tumores con alto riesgo comparado con tumores que no eran de alto riesgo. Sugieren la necesidad de mejores tratamientos para prevenir la reaparición del cáncer de mama en pacientes con alto riesgo de recurrencia ⁽⁵³⁾.

Los tumores RH+ y HER2 negativo de alto riesgo pudieran beneficiarse de inmunoterapia neoadyuvante. El estudio fase III *KEYNOTE* 756 incluyó tumores en fase temprana RH+/HER2- grado 3 confirmado por laboratorio central. Tumor ≥ 2 cm cN1-2 or T3-4 cN0-2. La neoadyuvancia, paclitaxel→AC con o sin pembrolizumab comienza desde el primer tratamiento y finaliza tras la cirugía definitiva. Se incluye el postratamiento. Fase adyuvante con pembrolizumab o placebo por 6 meses más terapia endocrina durante 10 años. Objetivos primarios pCR y supervivencia libre de eventos (SLE); aunque la SLE no ha alcanzado la madurez se ha observado incremento significativo de la respuesta completa patológica (ypT0/Tis ypN0) en la rama de inmunoterapia en los subgrupos con ganglios positivos y PD-L1 del tumor (CPS ≥ 1 vs. <1), la afectación ganglionar (positiva vs., negativa) y el receptor de estrógeno (ER) (≥ 10 % vs. <10 %) ⁽⁵⁴⁾.

ESTA REVISIÓN NOS SUGIERE ENFATIZAR EN LOS SIGUIENTES ASPECTOS DE LA NEOADYUVANCIA ENDOCRINA

- El estándar de oro para posmenopáusicas RH+ y HER2 negativo previo a cirugía sería un

inhibidor de aromatasas durante 3 a 8 meses.

- Premenopáusicas y varones con RH+ y HER2 negativo deberían asociar a la NE agonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)
- La inclusión de inhibidores de quinasa dependientes de ciclinas 4/6 en el esquema preoperatorio ha mostrado data alentadora pero aún no concluyente.
- Los tumores RH+ y HER2 negativo de alto riesgo pudieran beneficiarse de inmunoterapia neoadyuvante.
- Grupos de alto riesgo deben ser integrados en ensayos que tengan impacto en la prevención de la recurrencia.

REFERENCIAS

1. Lerebours F, Cabel L, Pierga JY. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer management: State of the art. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):902.
2. Sirico M, Virga A, Conte B, Urbini M, Ulivi P, Gianni C, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for luminal breast tumors: State of the art, challenges and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;181:103900.
3. Arthur LM, Turnbull AK, Khan LR, Dixon JM. Pre-operative endocrine therapy. *Curr Breast Cancer Rep*. 2017;9(4):202-209.
4. Martínez-Pérez C, Turnbull AK, Kay C, Dixon J M. Neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with HR+/HER2- breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2023;23(1):67-86.
5. Weiss A, Mittendorf EA, King TA. Strategies to optimize axillary surgery in patients with breast cancer receiving neoadjuvant endocrine therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2020;34(10):397-404.
6. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ, Young O, Murray J, Cameron D, et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113(1):145-151.
7. Hilal T, Covington M, Kosiorek HE, Zwart C, Ocal IT, Pockaj BA, et al. Breast MRI phenotype and background parenchymal enhancement may predict tumor response to neoadjuvant endocrine therapy. *Breast J*. 2018;24(6):1010-1014.

8. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging neoadjuvant therapy response in breast Cancer. *Radiology*. 2017;285(2):358-375.
9. NCCN Guidelines Version 4.2024 Breast Cancer. Disponible en: URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
10. Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and management. NICE guideline [NG101] Published: 18 July 2018 Last updated: 16 January 2024. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>
11. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios C, Bergh J, Burstein H, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Special Article. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35:159-182.
12. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1485-1505.
13. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216-1235.
14. Madigan LI, Dinh P, Graham JD. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: Determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women-a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):77.
15. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecua C, De Pas T, Specchia C, et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:e066381.
16. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): An open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1443-1454.
17. Martí C, Yébenes L, Oliver JM, Moreno E, Frías L, Berjón A, et al. The clinical impact of neoadjuvant endocrine treatment on luminal-like breast cancers and its prognostic significance: Results from a single-institution prospective cohort study. *Curr Oncol*. 2022;29(4):2199-2210.
18. Dowsett M. Testing endocrine response for managing primary estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2520-2523.
19. Martins-Branco D, Nader-Marta G, Molinelli C, Ameye L, Paesmans M, Ignatiadis M, et al. Ki-67 index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic biomarker in patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2023;194:113358.
20. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on post-neoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1380-1388.
21. López-Velazco JI, Manzano S, Otaño M, Elorriaga K, Bultó N, Herrero J, et al. A prospective study on tumour response assessment methods after neoadjuvant endocrine therapy in early oestrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2024;26(1):3.
22. Pascual T, Martín M, Fernández-Martínez A, Paré L, Alba E, Rodríguez-Lescure Á, et al. A Pathology-based combined model to identify PAM50 non-luminal intrinsic disease in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Front Oncol*. 2019;9:303.
23. Davey MG, Ryan ÉJ, Boland MR, Barry MK, Lowery AJ, Kerin MJ. Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021;58:113-120.
24. Nitz UA, Gluz O, Kümmel S, Christgen M, Braun M, Aktas B, et al. Endocrine therapy response and 21-gene expression assay for therapy guidance in HR+/HER2- early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(23):2557-2567.
25. Xu P, Luo W, Hu J, Ma X, Hao Q, Hui W, et al. Favorable outcome of neoadjuvant endocrine treatment than surgery-first in female HR-positive/HER2-negative breast cancer patients-ANCDDB analysis (2010-2016). *Cancer Med*. 2024;13(11):e7244.
26. Ma CX, Suman VJ, Leitch A, Sanati S, Kiran R, Unzeitig GW, 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. Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.504.

27. Semiglazov VF, Dashyan GA, Ziltsova EK, G, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244-254.
28. Yadav S, Giridhar KV, Leone J P, Leon-Ferre RA, Ruddy KJ. A practical guide to endocrine therapy in the management of estrogen receptor-positive male breast cancer. *Breast Cancer Management*. 2021;10(3). <https://doi.org/10.2217/bmt-2021-0001>
29. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-1220.
30. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Goncalves R, Sanati S, Creighton CJ, 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;35:1061-1069.
31. Yeo B, Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: Patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast*. 2015;24(Suppl 2):S78-83.
32. Muñoz M, Prat A. Implementing preoperative endocrine therapy in breast cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1390-1392.
33. Yamamoto Y, Goto-Yamaguchi L, Takeno M, Yamamoto-Ibusuki M. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive primary breast cancer. *Chinese Clinical Oncology*. 2020;9(3):30.
34. Untch M, Banys-Paluchowski M, Brucker SY, Budach W, Denkert C, Ditsch N, et al. Treatment of early breast cancer: The 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference against the Background of Current German Treatment Recommendations. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023;83(9):1102-1116.
35. Spring LM, Gupta A, Reynolds K, Gadd M, Ellisen L, Isakoff S, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1477-1486.
36. Wu P, Lv W. Concurrent neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in HR+HER2- breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1254213.
37. Matsunuma R, Watanabe T, Hozumi Y, Koizumi K, Ito Y, Maruyama S, et al. Preoperative concurrent endocrine therapy with chemotherapy in luminal B-like breast cancer. *Breast Cancer*. 2020;27:819-827.
38. Sugiu K, Iwamoto T, Kelly CM, Watanabe N, Motoki T, Ito M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without concurrent hormone therapy in estrogen receptor-positive breast cancer: NACED-Randomized Multicenter Phase II Trial. *Acta Med Okayama*. 2015;69:291-299.
39. Royce M, Bachelot T, Villanueva C, Özgüroglu M, Azevedo SJ, Cruz M, et al. Everolimus plus endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: A clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):977-984.
40. Saura C, Hlaschek D, Oliveira M, Zardavas D, Jallitsch-Halper A, de la Peña L, 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(9):1226-1238.
41. Gil-Gil M, Alba E, Gavilá J, de la Haba-Rodríguez J, Ciruelos E, Tolosa P, et al. The role of CDK4/6 inhibitors in early breast cancer. *Breast*. 2021;58:160-169.
42. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(3):719-729.
43. Abstract P5-16-12: Llombart-Cussac A, Guerrero-Zotano A, Ruiz M, Bermejo B, Gil-Gil M, Juan de la Haba J, et al. Neoadjuvant letrozole plus palbociclib in patients (pts) with hormone receptor (HR)-positive/HER2-negative early breast cancer (EBC) with baseline Ki67 ≥ 20 % and an Oncotype DX Breast Recurrence Score[®] result (RS) ≥ 18 : DxCartes. *Cancer Research*. 2022;82(4_Supplement15):P5-16-12. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P5-16-12>.
44. Meilin Zhang, Jian Song, Shigang Guo, Feng Jin, Ang Zheng. Adjuvant and neoadjuvant therapy with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(8):e220365.
45. Curigliano G, Gómez Pardo P, Meric-Bernstam F, Conte P, Lolkema MP, Beck JT, et al. Ribociclib plus letrozole in early breast cancer: A presurgical, window-of-opportunity study. *Breast*. 2016;28:191-198.

46. Martin M, Hurvitz SA, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, Rostorfer R. Final results of NeoMONARCH: A phase 2 neoadjuvant study of abemaciclib in postmenopausal women with hormone receptor positive (HR+), HER2 negative breast cancer (BC). *Cancer Research*, 2018;78(4) <https://doi.org/10.1158/15387445.SABCS17-PD5-01>.
47. Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, Ring A, Barry P, Holcombe C, 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(3):178-189.
48. Hurvitz SA, Martin M, Press MF, Chan D, Fernandez-Abad M, Petru E, et al. Potent cell-cycle inhibition and upregulation of immune response with abemaciclib and anastrozole in neoMONARCH, phase II neoadjuvant study in HR+/HER2- breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(3):566-580.
49. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): An open-label, multicenter, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):33-43.
50. Khan QJ, O'Dea A, Bardia A, Kalinsky K, Wisinski KB, Ruth O'Regan R, et al. Letrozole + ribociclib versus letrozole + placebo as neoadjuvant therapy for ER+ breast cancer (FELINE trial). Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.505.
51. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): An open-label, multicenter, parallel-group, randomised, phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:1443-1454.
52. Lammers SWM, Meegdes M, Vriens IJH, Voogd AC, de Munck L, van Nijnatten TJA, et al. Treatment and survival of patients diagnosed with high-risk HR+/HER2- breast cancer in the Netherlands: A population-based retrospective cohort study. *ESMO Open*. 2024;9(5):103008.
53. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022;18:2667-2682.
54. Cardoso F, O'Shaughnessy J, McArthur H, Cortés SJ, Harbeck ML, Telli DW, et al: Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab or placebo plus endocrine therapy for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer: KEYNOTE-756. *Ann Oncol*. 2023;34(Suppl 2):S1254-1335.