

SESIÓN CIENTÍFICA

Paola Spuri^{1,2*},
 Natalia Bonansone³, Nilda Real⁴,
 Germán Rizzo⁴, Mercedes
 Maure⁵, Susana Ciani⁵, Cristina
 Monge⁵, Paula Valdemoro⁵,
 Carlos Gamarra-Luques^{6,2},
 Silvana Perelló⁷, Leonardo
 Ciocca⁸, Soledad Gomez Guash⁹,
 Walter Villalobos⁴

Eficacia de anastrozol como endrocrinoterapia neoadyuvante en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama, estadios II y III.

RESUMEN

La terapia neoadyuvante con inhibidores de aromatasas (IA) representa una estrategia terapéutica en pacientes con tumores RE+ y HER2-. Estudios recientes han demostrado que los tratamientos con IA tienen una eficacia similar a la quimioterapia convencional, aunque presentan significativamente menos efectos adversos. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia del tratamiento neoadyuvante con IA utilizando la determinación de Ki67, la respuesta tumoral, la respuesta patológica completa y el porcentaje de tratamiento quirúrgico conservador como indicadores de respuesta. En 32 pacientes se observó que la administración de anastrozol neoadyuvante por 24 semanas, determinó una franca respuesta evidenciada por la disminución del tamaño tumoral reduciendo el estadio clínico en un 56% de las pacientes, lo que permitió aumentar la tasa de cirugías conservadoras de mama a un 77%. La ausencia del RP inicial, resultó un indicador de una mala respuesta al tratamiento. Todas las pacientes con la variedad histológica lobulillar clásica, tuvieron una reducción significativa del tamaño tumoral luego del tratamiento con IA.

Palabras clave

Cáncer de mama. Endrocrinoterapia neoadyuvante. Inhibidores de aromatasas neoadyuvante.

1. Área de Mastología, Htal. Regional Diego Paroissien, Godoy Cruz 475, Maipú, Mendoza, Arg.
2. Docente Facultad de Ciencias Médicas, Univ. Nacional de Cuyo. Ciudad Universitaria, Parque Gral. San Martín, Mendoza, Argentina.
3. Serv. de Imágenes, Fund. Escuela de Medicina Nuclear (FUESMEN), Garibaldi 405, Mendoza, Arg.
4. Serv. de Oncología, Htal. Regional Diego Paroissien, Godoy Cruz 475, Maipú, Mendoza, Arg.
5. Serv. de Anatomía Patológica e Inmunohistoquímica, Htal. Regional Diego Paroissien, Godoy Cruz 475, Maipú, Mendoza, Arg.
6. Inst. de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU) –UN Cuyo – CCT Mendoza CONICET. Av. Ruiz Leal s/n, Parque General San Martín, Mendoza, Arg.
7. Inst. de Medicina Complementaria: Medicina China y Medicina Ayurveda. Av. José Vicente Zapata 132, 3° 16°, Mendoza, Arg.
8. Serv. de Ginecología. Área de Mastología. Htal. Italiano de Mendoza
9. Serv. de Ginecología. Área de Mastología. Htal. Municipal de Chivilcoy. Provincia de Bs.As.

Correo electrónico:
 paolaspuri@yahoo.com.ar (+54 92613609981)

Abreviaturas:

EN: Endrocrinoterapia neoadyuvante.

IA: inhibidores de la aromatasas.

RE: receptor de estrógeno.

RP: receptor de progesterona.

HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

RPC: respuesta patológica completa.

PEPI: Preoperative Endocrine Prognostic Index.

ABSTRACT

The neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors (AI) represents a novel therapeutic strategy in patients with ER+ and HER2- tumors. Recent studies demonstrated that treatments with AI have a similar efficacy than conventional chemotherapy, although its significantly reduced adverse effects. The goal of the present study was to evaluate the neoadjuvant treatment efficacy using the AI anastrozole. The Ki67 levels determination, tumoral responses, complete pathologic responses and percentage of conservative surgery treatments are considered as indicators of response to treatment. In 32 patients, the administration of anastrozole for 24 weeks was observed to determine a frank response evidenced by decrease in tumor size, decreasing the clinical stage in 56% and increasing the ratio of breast conservative surgeries in 77%. The PR (-), was identified as tumoral marker related to treatment poor response. Into the classical lobular histological variant, all the treated cases evidenced a significant tumor size reduction.

Key words

Breast cancer. Neoadjuvant endocrine therapy. Neoadjuvant aromatase inhibitors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, en la cual el 60 al 80% de los casos expresan receptores hormonales de estrógeno o progesterona.¹ Aquellas pacientes que al momento del diagnóstico presentan estadios localmente avanzados reciben quimioterapia neoadyuvante sin que existan marcadores biológicos predictivos de eficacia o resistencia al tratamiento. Se define biomarcador o marcador biológico como aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal, estado patogénico o de respuesta a un tratamiento farmacológico.

El objetivo de la terapia neoadyuvante es: convertir en operables carcinomas que inicialmente no lo son, aumentar la tasa de cirugías conservadoras, evaluar la respuesta clínica, el nivel de biomarcadores y valorar el índice de respuesta patológica completa (RPC).^{2,3}

La asociación de RPC con la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia general en cáncer de mama RE + / HER2- después de la terapia sistémica neoadyuvante es relativamente baja en comparación con los otros dos subtipos de cánceres de mama, como son los tumores triple negativo y HER2 +.^{4,5}

La EN con inhibidores de la aromatasas representa una estrategia terapéutica útil en pacientes con tumores RE (+) y HER2 (-).⁶ Estudios recientes realizados en pacientes postmenopáusicas con dicho perfil molecular, han demostrado que los tratamientos neoadyuvantes con IA tienen una eficacia similar a la quimioterapia convencional, presentando significativamente menor efectos adversos.⁷

Las pacientes con carcinomas con altos niveles de expresión de RE, con un score de Allred ≥ 6 que reciben EN tienen una significativa tasa de conversión a cirugía conservadora y mejor respuesta clínica, comparadas con aquellas que reciben quimioterapia neoadyuvante.⁸

Otro indicador diagnóstico y de respuesta al tratamiento es la proteína nuclear Ki67, detectada por inmunohistoquímica, siendo actualmente el marcador más utilizado para estimar la proliferación de células tumorales.⁹ El nivel de Ki 67 posneoadyuvancia en pacientes con receptores hormonales positivos, es un factor pronóstico independiente de sobrevida libre de recaída, siendo además marcador de sensibilidad o resistencia a la EN.¹⁰

Se ha sugerido un puntaje Ki67 mayor de 10% después de 2 o 4 semanas de terapia endocrina como un punto de corte para la identificación temprana de pacientes no respondedores y con mayor riesgo de recaída.¹⁰⁻¹³

Los valores dinámicos de Ki67 son fundamentales para la evaluación de la respuesta durante el tratamiento con EN y para la confección del índice de pronóstico endocrino preoperatorio (Score PEPI, acrónimo del inglés preoperative endocrine prognostic index). Este indicador combina el nivel de Ki67 con el estado de RE, el tamaño del tumor y el estado de los ganglios en la muestra quirúrgica después de finalizada la EN, y se le atribuye un valor predictivo para calcular la sobrevida libre de recaída.¹²⁻¹⁴

Los estudios de plataforma genómica ofrecerán datos importantes para la selección de pacientes que se beneficiarán con EN. Hasta el momento sólo está validada para neoadyuvancia con endocrinoterapia la prueba de 21-genes mediante el estudio TransNEOS en mujeres postmenopáusicas con ganglios negativos.¹⁵

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los valores dinámicos de Ki67, la respuesta tumoral, respuesta patológica completa (RPC) y la tasa de tratamiento quirúrgico conservador luego de la endocrinoterapia neoadyuvante como única terapia; en pacientes postmenopáusicas con estadios II-III, receptores hormonales positivos y HER2 negativos.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño:

El presente trabajo representa un estudio epidemiológico experimental, analítico de tipo intervencional de los resultados obtenidos con anastrozol como endocrinoterapia neoadyuvante, realizado en el Hospital Regional Diego Paroissien, Maipú, provincia de Mendoza. El estudio se desarrolló desde enero de 2017 hasta diciembre de 2019, contando con la aprobación previa del comité de docencia e investigación del Hospital y con el consentimiento informado de las pacientes.

Todas las pruebas de hipótesis se informaron utilizando valores de p de dos colas, y los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Las características clínicas y patológicas de los pacientes se informaron de forma descriptiva. Las variables continuas se resumieron como mediana y desviación estándar. Las variables categóricas se informaron como números y proporciones (porcentaje), utilizando la prueba de chi cuadrado (χ^2).

Pacientes:

Se reclutaron para el estudio 34 pacientes postmenopáusicas con carcinoma de mama en estadio clínico T2-3 y N0-1-2, RE altamente positivo con un score de Allred igual o mayor de 6 y HER2-

Dos (2) pacientes salieron de protocolo por falta de respuesta clínica y valor de Ki67 mayor al 10% al realizar la segunda core biopsy a las 4 semanas de iniciado el tratamiento con EN.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico histológico con aguja gruesa de cáncer de mama invasor.
- Ninguna evidencia de metástasis a distancia.
- Ningún tratamiento previo de quimioterapia o endocrinoterapia.
- Performance status 0-3 (Eastern Cooperative Oncology Group scale. (Tabla 1)
- Pacientes postmenopáusicas verificado por:
 1. antecedente de ooforectomía quirúrgica bilateral o
 2. sin menstruaciones espontáneas ≥ 1 año o

3. sin menstruación durante <1 año con niveles de hormona estimulante del folículo (FSH) y estradiol en rango de postmenopáusicas, de acuerdo con los estándares institucionales

- Determinación inmunohistoquímica del RE con un score de Allred ≥ 6 (Tabla 2). Si no se informa una puntuación de Allred en el informe de patología de diagnóstico, la positividad de RE >66% de las células es elegible. Si la positividad de RE es $\leq 66\%$, se necesita la intensidad de la tinción (débil, intermedia, fuerte) para calcular la puntuación de Allred para determinar la elegibilidad.
- Determinación inmunohistoquímica de HER2 negativo.
- Adecuada funcionalidad hepática y renal.
- Consentimiento informado escrito.

Tabla 1: Escala ECOG (valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía).

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Fallecido.

Tabla 2: Escala de Allred (basado en las características de la inmunohistoquímica para el receptor de estrógenos (RE)).

Puntaje por tinción (PT)	Puntaje por intensidad (PI)
0: 0% de células RE positivas.	0: No se observa tinción.
1: <1% de células RE positivas.	1: Tinción de intensidad leve.
2: 1-10% de células RE positivas.	2: Tinción de intensidad moderada.
3: 11-33% de células RE positivas.	3: Tinción de intensidad fuerte.
4: 34-66% de células RE positivas.	
5: 67-100% de células RE positivas.	

Score de Allred = PT + PI

Criterios de exclusión:

- Tumores menores a 2 cm.
- Diagnóstico de carcinoma inflamatorio.
- Enfermedad psiquiátrica sin acompañante terapéutico.

La evaluación pre y post tratamiento debió incluir una determinación completa del Estadio, que comprendió los siguientes estudios complementarios:

- mamografía y ecografía bilateral.
- RMN mamaria con gadolinio.
- biopsia mamaria y de ganglios axilares sospechosos (core biopsy).
- marcación con clips de la lesión tumoral y ganglios.
- estudio inmunohistoquímico (RE, RP, HER2 y Ki67).
- Rx de tórax.
- Ecografía hepática.
- TAC toraco-abdominal para estadios III
- Centellograma óseo total.
- Ecocardiograma.
- Exámenes hematológicos completos.
- Densitometría ósea.

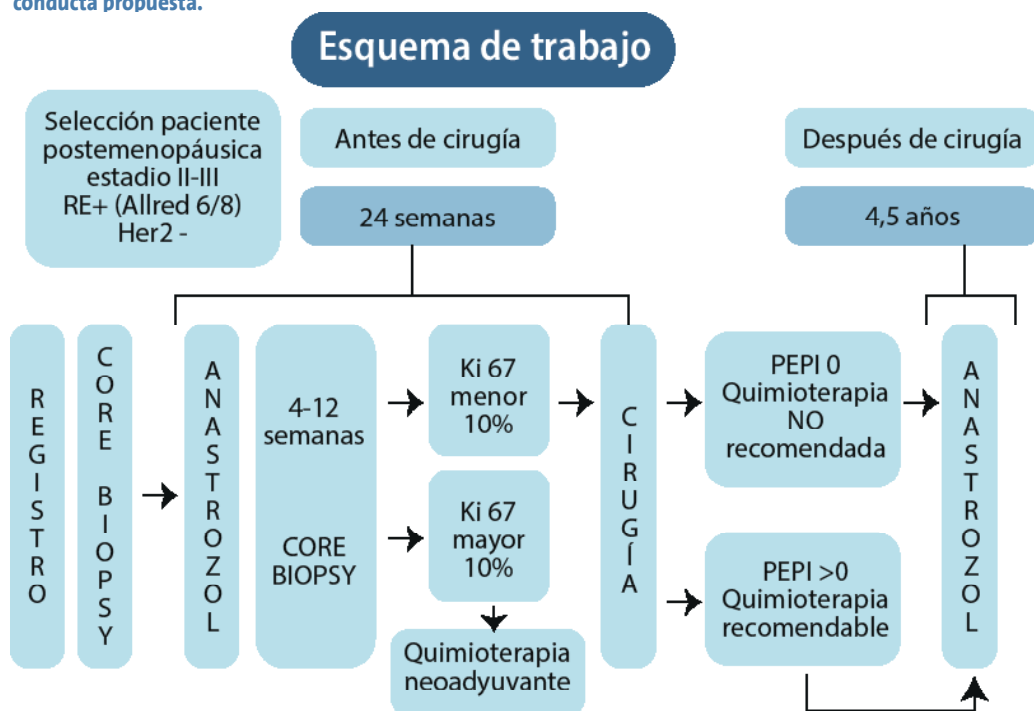
Tratamiento y criterios de respuesta

Para la realización del trabajo se utilizó un IA ya que estos fármacos han demostrado superioridad frente al tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas¹⁶⁻²⁸ y se eligió anastrozol ya que el estudio Z1031 ha demostrado igual eficacia entre anastrozol, letrozol y exemestano para la instancia de terapia neoadyuvante.²⁹ Se decidió que la duración del tratamiento neoadyuvante para las pacientes respondedoras con anastrozol fuese de 6 meses (24 semanas).

El esquema de trabajo al que se sometió cada paciente se presenta en la Figura 1.

Luego del diagnóstico inmunohistoquímico se comenzó con la endocrinoterapia neoadyuvante propiamente dicha, para lo cual se les indicó a las pacientes anastrozol 1 mg/día vía oral. A todas las pacientes incluidas en el estudio se les colocó al momento de la primera o segunda core biopsy, un clip intratumoral y un clip en ganglios con sospecha de metástasis o con confirmación de metástasis en la core biopsy.

Figura 1: Presentación esquemática del tratamiento, criterios de respuesta y conducta propuesta.



Se evaluó la actividad antitumoral a las 4 y/o 12 semanas con la realización de una segunda core biopsy bajo guía ecográfica y posterior determinación de Ki67, y para continuar en el protocolo las pacientes debían presentar valores de Ki67 por debajo del 10%. En esa segunda biopsia también se tomó registro de las medidas de la lesión por ecografía junto con el examen mamario. En los casos que la colocación previa del clip no se hubiese realizado, se procedió a la colocación en ese momento.

Las pacientes que a las 4 semanas no obtuvieron una reducción del Ki67 por debajo del 10% pero que sí evidenciaron una disminución del tamaño tumoral por la clínica y la ecografía, prosiguieron con la toma del anastrozol y a las 12 semanas se les realizó una tercera core biopsy para una nueva determinación de Ki67. Las pacientes que a las 12 semanas no obtuvieron una reducción del Ki67 salieron del protocolo y pasaron a quimioterapia neoadyuvante.

Si a las 4 o 12 semanas hubo una reducción del Ki67 por debajo del 10%, se continuó con la endocrinoterapia hasta completar las 24 semanas. Luego de las 24 semanas de endocrinoterapia preoperatoria se realizó mamografía, ecografía mamaria, resonancia magnética mamaria con gadolinio y posterior tratamiento quirúrgico, con biopsia del ganglio centinela para aquellas pacientes que presentaron clínicamente y ecográficamente una evaluación negativa de la axila

postneoadyuvancia aunque hubiesen presentado metástasis previa al tratamiento.

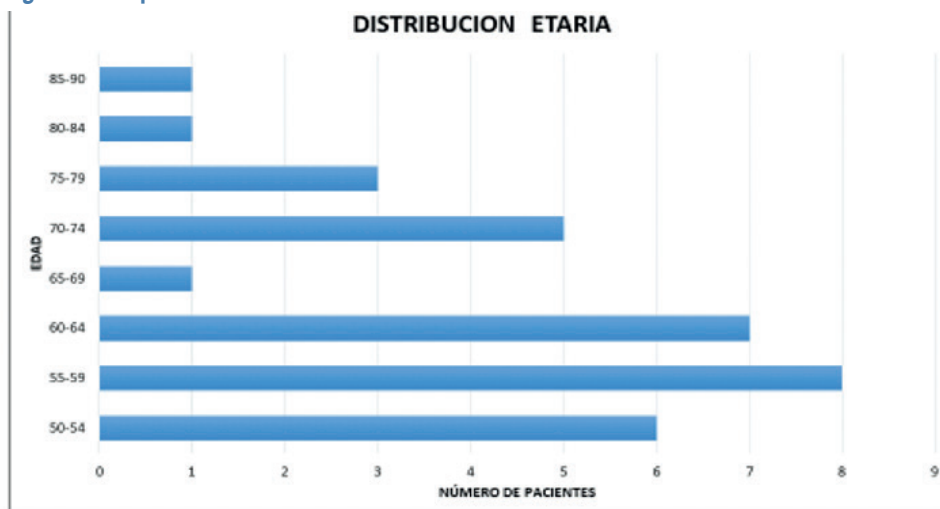
Luego de la cirugía se calculó el score de PEPI (Tabla 3) para evaluar la terapia adyuvante a seguir. Cuando se obtuvo PEPI 0 (tamaño tumoral menor de 5 cm, N0, Ki67 menor de 3%, conservación de la expresión de RE) la paciente no recibió quimioterapia y continúa endocrinoterapia adyuvante hasta completar 5 años de anastrozol. Cuando el score de PEPI fue mayor a cero, se recomendó realizar quimioterapia adyuvante y luego anastrozol hasta completar 5 años.

Tabla 3: Escala de PEPI (Preoperative Endocrine Prognostic Index).

Marcador	Estadificación	Puntos relacionados al RFS	Puntos relacionados al BCS
Tamaño tumoral	T 1/2	0	0
	T 3/4	3	3
Estado ganglionar	Negativo	0	0
	Positivo	3	3
Nivel de Ki67	0-2,7%	0	0
	>2,7-7,3%	1	1
	>7,3-19,7%	1	2
	>19,7-53,1%	2	3
	>53,1%	3	3
Escala de Allred	0-2	3	3
	3-8	0	0

RFS: Relapsed free Survival; BCS: Breast Cancer-specific Survival

Figura 2A: Grupo etario.

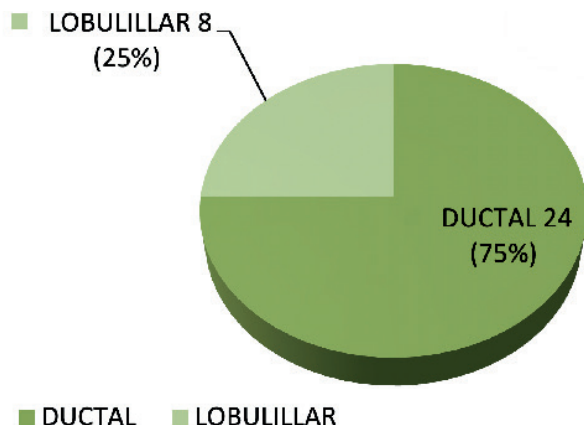


RESULTADOS

En total, 32 pacientes fueron evaluables luego de recibir anastrozol por 24 semanas y ser intervenidas quirúrgicamente.

La edad promedio de las pacientes fue de $63,44 \pm 9,88$ años con un rango de 50 a 91 años. (Figura 2A)

Figura 2B: Tipo histológico predominante.

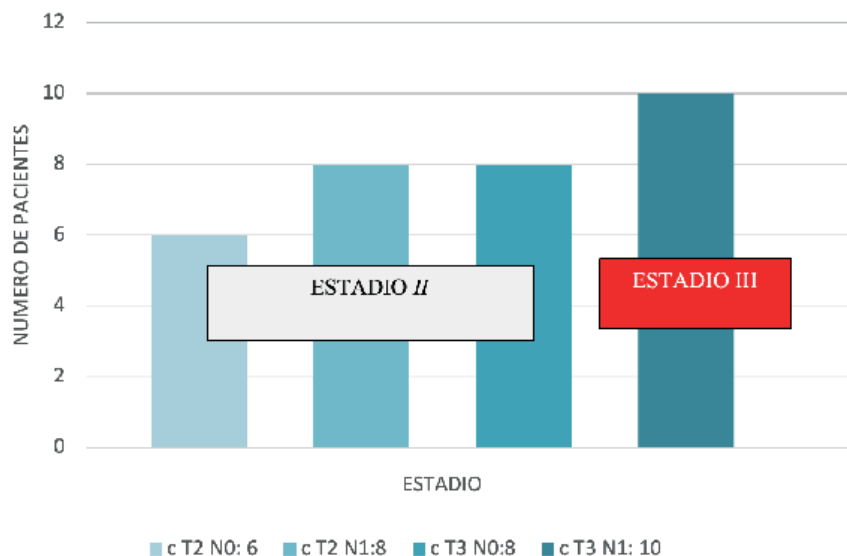


El tipo histológico predominante fue carcinoma ductal 75% (n=24) y carcinoma lobulillar 25% (n=8). (Figura 2B)

En cuanto al tamaño tumoral, antes de comenzar con la terapia endocrina neoadyuvante el tamaño promedio tumoral fue de $5,12 \pm 0,31$ cm, con un rango comprendido entre 3 a 10 cm; correspondiendo 22 pacientes al estadio II (68,75%) y 10 pacientes al estadio III (31,25%). (Figura 3)

Un total de 18 pacientes (56%) presentaron evidencia de metástasis ganglionares confirmadas mediante core-biopsy.

Figura 3: Estadio clínico inicial



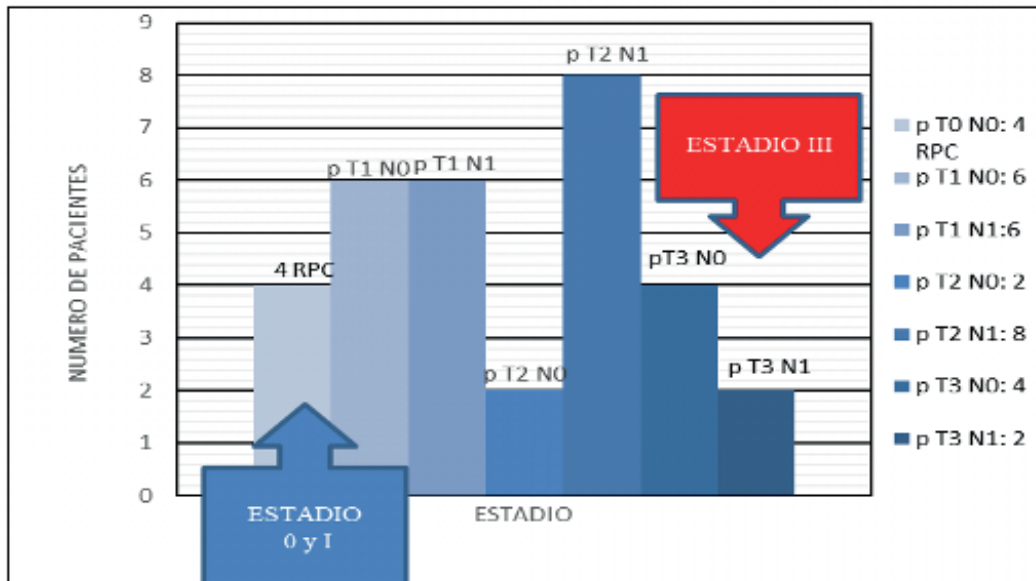
Disminución del estadio clínico

Luego de la terapia neoadyuvante por 24 semanas, lo más representativo fue la disminución del tamaño tumoral mamario, la cual fue mayor del 50% en 16 pacientes (50%) y dentro de este grupo 4 pacientes con RPC (12,5%).

La respuesta a nivel ganglionar fue escasa, de las 18 pacientes con metástasis axilar solo 2 (6,25%) obtuvieron respuesta patológica completa ganglionar.

La sumatoria del porcentaje total de disminución del estadio fue de 56%. Esta disminución del estadio fue producto de la conversión a estadio 0 y I en 10 pacientes (31%), y la disminución del Estadio III en un 25% (de 31,25 a 6,25%) (Figura 4)

Figura 4: Estadios Posneoadyuvancia



Respuesta tumoral, valor inicial y dinámica de Ki67

El valor porcentual de Ki67 inicial promedio fue de 13,3% (DS \pm 1,7), con un rango entre 3% a 35%. A las 4 semanas luego de realizar la segunda biopsia, el valor promedio de Ki67 fue de 7,5% (DS \pm 0,6) con un rango entre 1% a 15%. Al finalizar el tratamiento el valor promedio de Ki 67 fue de 8,5% (DS \pm 1,1) con un rango de 1% a 30%. (Figura 5 A) Las pacientes con variedad histológica lobulillar presentaron a las 4 semanas una disminución mayor del promedio de Ki67: \rightarrow 6,4% (DS \pm 1,3) en comparación con la variedad ductal 8,0% (DS \pm 0,7). Por otro lado en las pacientes con falta de expresión del RP se observó a las 4 semanas escasa disminución promedio del Ki67: 11,4% (DS \pm 1,0) Los aumentos de Ki 67 al final del tratamiento se observaron sobre todo en la paciente con variedad histológica de carcinoma lobulillar pleomórfico y pacientes sin expresión de RP. Las pacientes con un valor de Ki67 < 15% fueron 18 y las pacientes con un valor de Ki67 \geq 15% fueron 14. (Figura 5 B)

Figura 5 A: Dinámica del Ki67 durante el tratamiento.

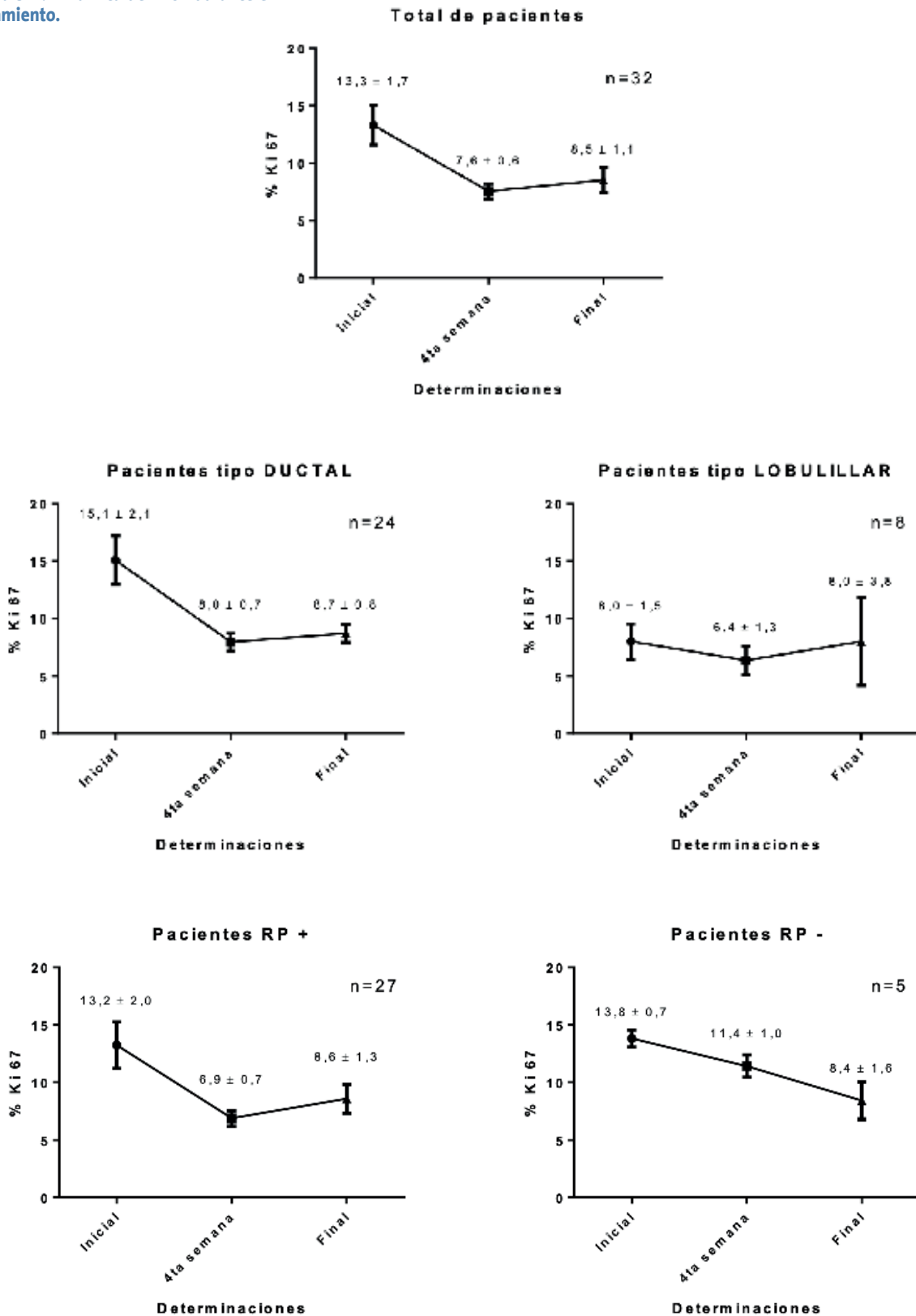
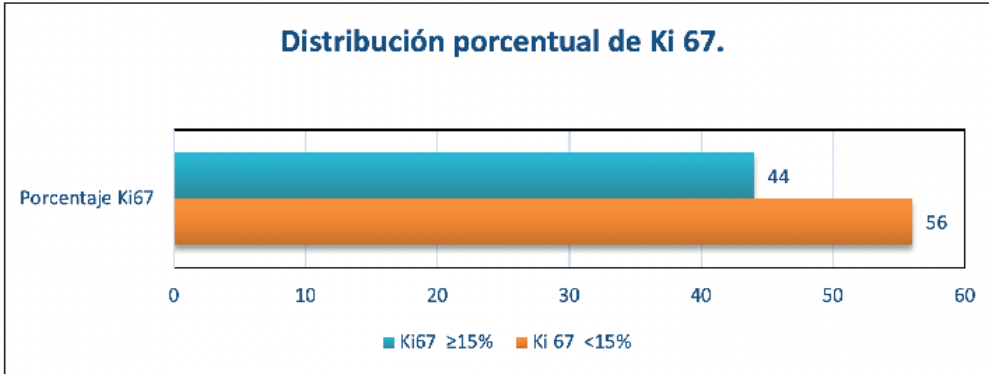


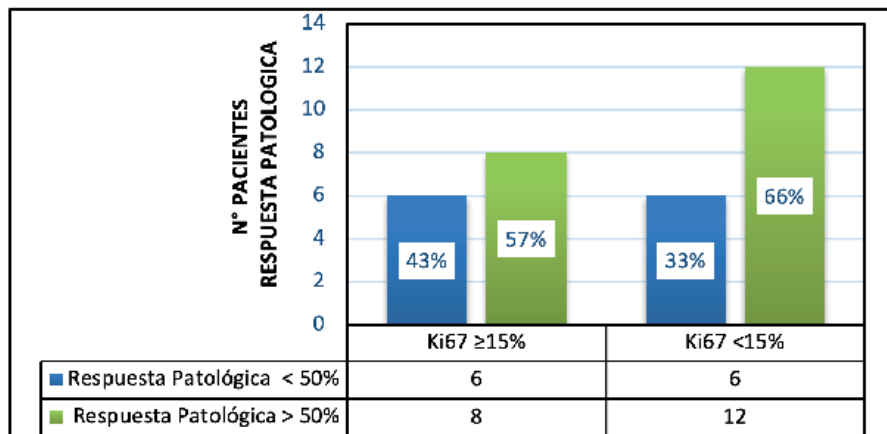
Figura 5 B: Distribución porcentual de Ki 67.



La respuesta patológica tumoral se evaluó de acuerdo al tamaño del tumor residual, entendiéndose por buena o mala respuesta a una respuesta patológica del tamaño del tumor mayor o menor del 50% respectivamente.

El grupo con Ki67 inicial < 15% obtuvo una buena reducción del tamaño tumoral en 12 pacientes (67%). Mientras que las pacientes con un Ki67 inicial > 15%, obtuvieron una buena reducción del tamaño tumoral en 8 (57%) con un valor de p no significativo. (Figura 6)

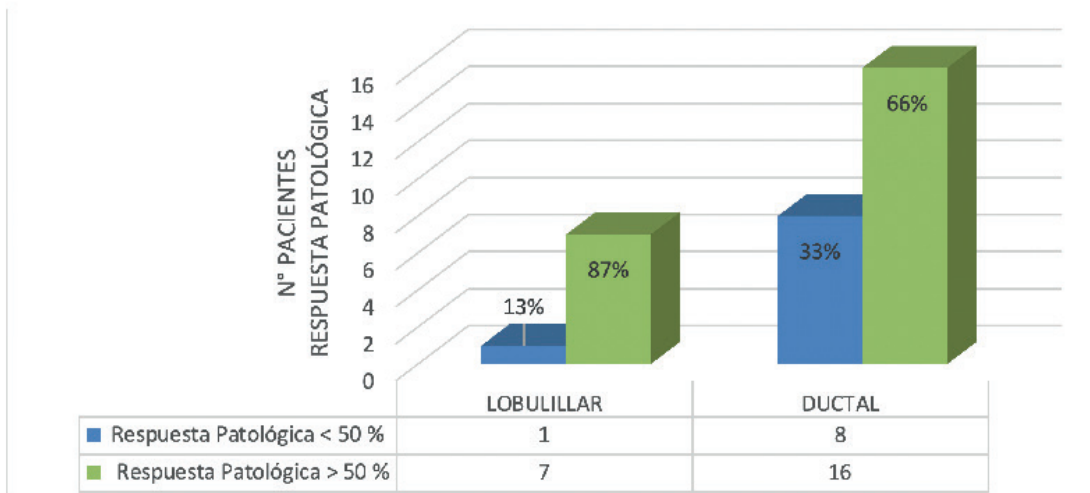
Figura 6: Valor de Ki67 inicial y respuesta patológica tumoral.



Tipo histológico y respuesta tumoral

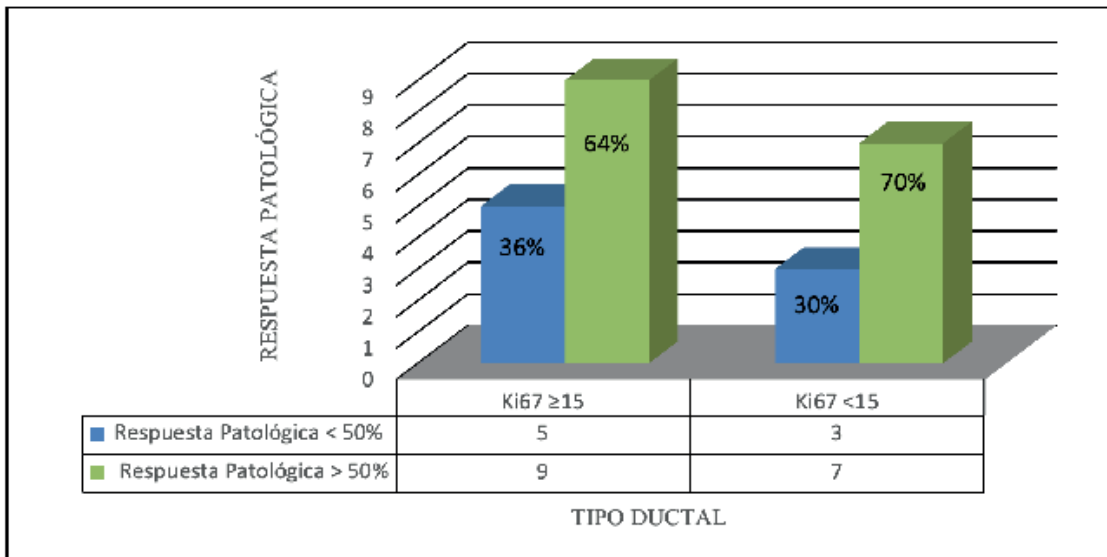
Todos los tipos histológicos lobulillares tuvieron un Ki67 de inicio menor de 15% y una reducción del tamaño tumoral en 7 de los 8 casos (87,5%). El único caso de carcinoma lobulillar en que no hubo reducción del tamaño tumoral resultó ser un carcinoma lobulillar pleomórfico en el estudio histológico de la pieza operatoria (Figura 7).

Figura 7: Tipo histológico y respuesta patológica tumoral.



Dieciséis de los 24 pacientes con carcinomas ductales (67%), tuvieron una respuesta patológica >50% del tamaño tumoral y una respuesta patológica <50% en 8 pacientes (33%), sin asociación significativa con los valores de Ki67. (Figura 8)

Figura 8: Ca. Ductal y Ki 67 inicial.



Receptor de progesterona

Ochenta por ciento de las pacientes que expresaron RP tuvieron una disminución del tamaño tumoral (16 de 20 pacientes). Se observó que las pacientes con RP (-) o menor del 20% (low), obtuvieron una disminución del tamaño tumoral en un 33%: sólo 4 de 12 pacientes. Este factor resultó significativo de riesgo con un valor de $x^2 = 6,75$ y $p=0,0094$. (Figura 9A). Si analizamos el grupo de RP y lo dividimos en RP (-) y RP-low o menor del 20%, observamos que las pacientes

sin expresión de RP obtienen menor respuesta patológica tumoral en comparación con los que expresan mínimo porcentaje de expresión de RP con un valor de $x^2 = 1,6$ y $p=0,77$ no significativo. (Figura 9B)

Figura 9A: RP y respuesta patológica tumoral.

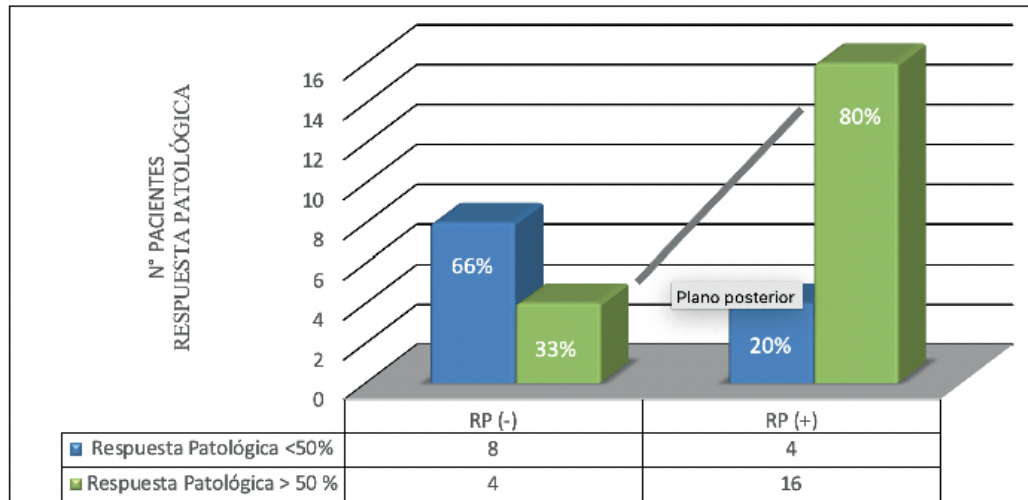
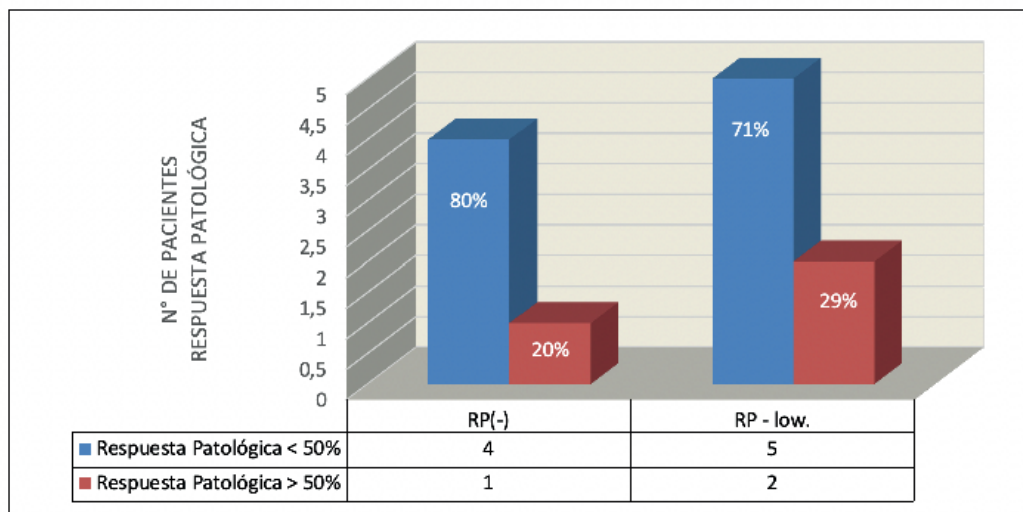


Figura 9B: Respuesta patológica tumoral en pacientes RP (-) y RP-low



Tratamiento quirúrgico

De las 32 pacientes incluidas en el estudio solamente 6 (19%) tenían tumores iguales o menores de 3 cm antes del tratamiento con EN y 26 (81%) pacientes tenían tumores de 4 cm o más con indicación de mastectomía. De esas pacientes 26 pacientes que inicialmente requerían una cirugía radical, se convirtieron a cirugía conservadora 20 pacientes (77%). En las 6 pacientes (19%) que debieron someterse

a mastectomía, dos (2) tuvieron reconstrucción mamaria inmediata con prótesis. Las pacientes que no se reconstruyeron fue debido a la falta de acceso a las prótesis. (Figura 10 y 11)

Se realizó ganglio centinela marcado con Tecnecio 99 y azul patente, en las pacientes con axila clínicamente negativa posneoadyuvancia (ex. Clínico + ecografía axilar).

Figura 10: Tamaño tumoral pre y pos tratamiento.

Tamaño del Tumor

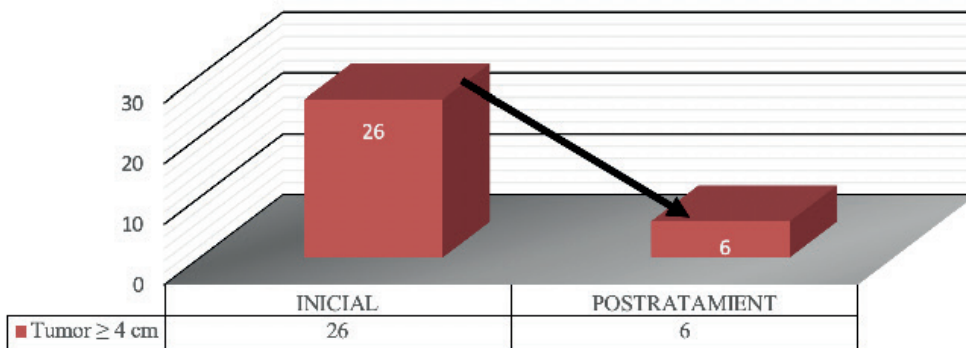
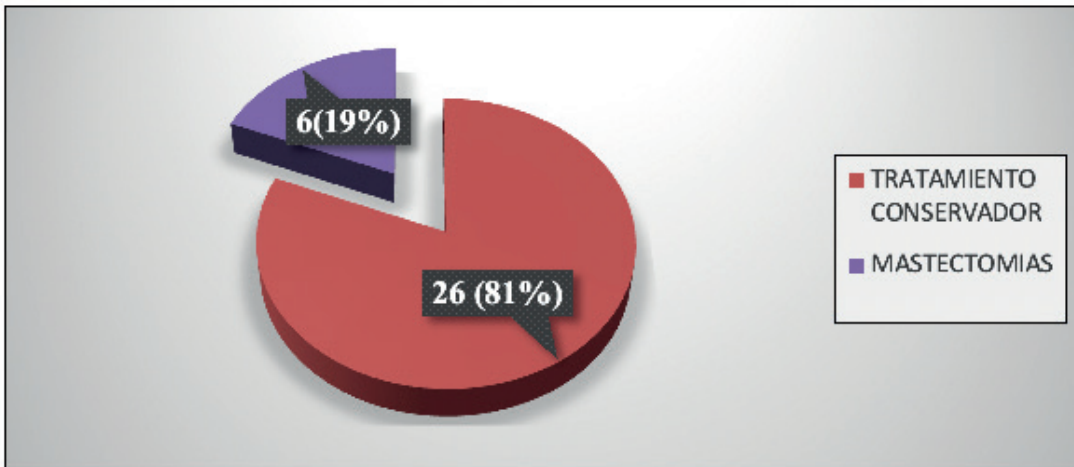


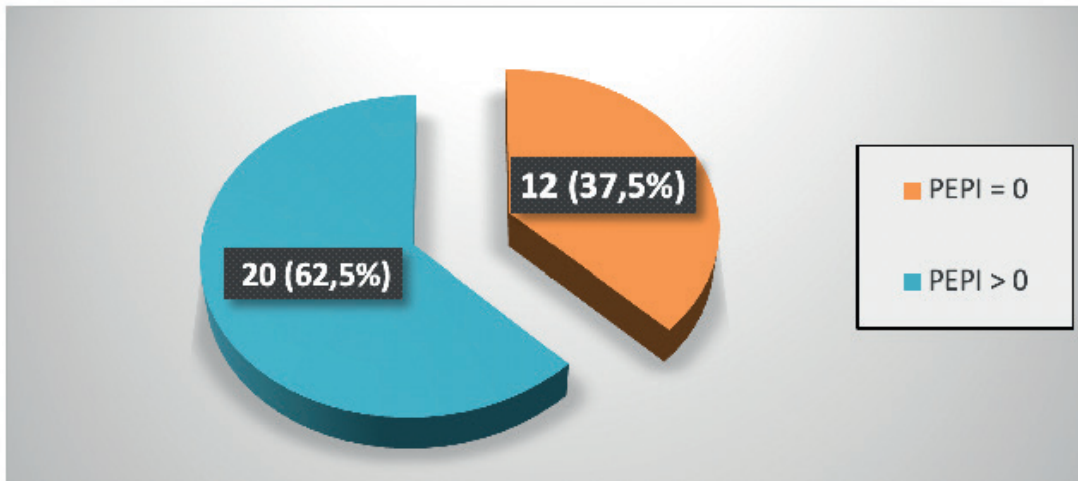
Figura 11: Tratamiento quirúrgico.



Score de pepi en pieza operatoria

En la evaluación de la pieza operatoria el score de PEPI =0 se obtuvo en 12 pacientes (37,5%), por lo tanto estas pacientes no recibieron quimioterapia adyuvante y continúan actualmente con anastrozol adyuvante y seguimiento oncológico. (Figura 11)

Figura 11: SCORE PEPI



Variaciones inmunohistoquímicas en pieza operatoria

Comparando los resultados iniciales de inmunohistoquímica, no hubo cambios en el estudio final de la pieza quirúrgica con la expresión de los RE. Los RP se negativizaron en 4 pacientes y se expresaron en otras 4 pacientes que inicialmente eran negativas.

Pacientes fuera de protocolo

Las 2 pacientes que salieron del protocolo por falta de respuesta clínica, imagenológica y persistencia de Ki67 >10%, fueron sometidas a quimioterapia neoadyuvante con una reducción significativa del tamaño tumoral.

DISCUSIÓN

La endocrinoterapia neoadyuvante utilizando IA se ha convertido en una estrategia útil para el cáncer de mama con RE+ y HER2-.¹⁶ Un estudio aleatorizado, el Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) ha demostrado una eficacia similar de los IA versus la quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama postmenopáusico con RE+ y HER2-, considerando la RPC y la tasa de cirugías conservadoras, presentando un número significativamente menor de eventos adversos.¹⁷

Sin embargo, los cánceres de mama con características clínicas agresivas, como el subtipo luminal B, responden menos a los tratamientos neoadyuvantes endocrinos y muestran una respuesta deficiente incluso a la terapia con IA neoadyuvante.¹⁷ El subtipo luminal B es

aquel que expresa un elevado porcentaje de Ki67 y la falta de expresión del RP o un valor menor al 20% (score de Allred 1-2). Esta descripción se correlaciona con los hallazgos del trabajo realizado, en donde las pacientes que no tenían expresión del RP tuvieron una respuesta deficiente al tratamiento con anastrozol neoadyuvante. Kurozumi y col. describieron una puntuación PEPI modificada, incluida la expresión primaria del receptor de progesterona RP (PEPI-P), con una mejor correlación con la supervivencia específica al cáncer de mama y la supervivencia libre de recaídas que el índice PEPI solo.¹⁸

Tanto para el uso de quimioterapia como para la endocrinoterapia neoadyuvante no existen marcadores biológicos de respuesta o resistencia tumoral. El Ki67 es un marcador biológico muy accesible y ha sido muy cuestionado por la variabilidad de interpretación entre distintos patólogos (variabilidad inter-observacional) sin embargo, en los últimos años se ha convertido en un marcador biológico de uso difundido, ya que se expresa en los tejidos en proliferación en todas las fases del ciclo celular y está ausente en las células inactivas. Los resultados anunciados en la conferencia SABCS 2017 sugirieron que los niveles de Ki67 tanto al inicio como después de la terapia a corto plazo fueron predictores de eficacia. La utilización del nivel de Ki67 al inicio del tratamiento como herramienta predictiva es controvertida y necesita más confirmación.¹⁹⁻²⁰ En la población estudiada se observó poca diferencias de respuesta con el Ki67 inicial pero sí hubo diferencias en el Ki67 dinámico a las 4^o semanas, sobre todo en las pacientes con tumores lobulillares y en aquellos con ausencia de RP. (Figura 5A)

En relación a la respuesta clínica observada, los resultados evidenciaron que un 56% de los pacientes respondió positivamente, aproximándose a los datos de la literatura la cual informa que los IA de tercera generación (letrozol, anastrozol, exemestano) muestran tasas de respuesta comprendidas entre el 37% a 76%. No obstante, es importante recalcar que se obtuvo una mayor tasa de cirugías conservadoras alcanzando un 77%, en contraste con la bibliografía consultada que reportó un rango entre el 36%-45%.²¹⁻²²

La RPC es un marcador de buen pronóstico utilizado en las pacientes con tumores triples negativos y HER2+ sometidas a quimioterapia neoadyuvante. Pero en general, no se aplica a los tumores luminales RE+ donde según los estudios de Cortazar la RPC es baja entre un 7 a 16%. La endocrinoterapia neoadyuvante produce escasa RPC en los estudios publicados, lo que limita su uso como marcador biológico en estos casos.²³ En el estudio se registraron 4 pacientes (12,5%) con RPC

luego de 24 semanas de tratamiento. Ningún estudio ha demostrado fehacientemente la duración óptima de EN. Estudios no aleatorizados más recientes, sugieren que algunos tumores se beneficiarían de una mayor duración del tratamiento con EN (6 a 12 meses).²⁴⁻²⁷

Ellis y col. demostraron el papel predictivo del PEPI para la supervivencia libre de recaída (RFS) en el ensayo P024 y lo convalidaron en el ensayo independiente IMPACT.¹⁶⁻²⁸ Las pacientes con un puntaje PEPI igual a 0 (pT1 o pT2 - pN0 - Ki67 \leq 2.7% - conservación de la expresión de RE Allred >2) tienen un riesgo bajo de recaída y pueden evitar la quimioterapia adyuvante, mientras que PEPI >0 reconoce un mayor riesgo de recaída. Recientemente, el valor predictivo de PEPI se verificó en el estudio ACOSOG Z1031B. El estudio Z1031 fue un ensayo aleatorizado fase II con endocrinoterapia neoadyuvante en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE+ en estadio clínico II/III diseñado para determinar qué agente endocrino (anastrozol, letrozol o exemestano) o subconjunto de agentes debe recomendarse en función de las diferencias en las tasas de respuesta clínica después de 16 semanas de tratamiento. Sus resultados no mostraron diferencias significativas entre estos 3 tratamientos endocrinos en cuanto a la disminución de Ki67 después de 16 semanas de tratamiento o la tasa de PEPI=0.²⁹

Una extensión de Z1031 (Z031B) examinó si las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE+ en estadio clínico II/III y un tumor Ki67 $>10\%$ después de 4 semanas de tratamiento con anastrozol o letrozol se beneficiarían de cambiar a quimioterapia neoadyuvante. Un segundo objetivo fue examinar los resultados a largo plazo en mujeres con un tumor Ki67 $\leq 10\%$ después de 4 semanas de EN y una puntuación PEPI = 0 al finalizar 16 semanas de EN que no recibieron quimioterapia adyuvante. En los resultados del ACOSOG Z1031B de los 35 pacientes que tenían indicación de quimioterapia neoadyuvante solo 2 experimentaron una RCP (5,7%, IC del 95%, 0,7% a 19, 1%). Después de 5,5 años de seguimiento, cuatro (3,7%) de los 109 pacientes con una puntuación de PEPI = 0 recayeron frente a 49 (14,4%) de 341 de los pacientes con PEPI > 0 (PEPI=0 vs PEPI > 0], 0,27, p=0,014, IC del 95%).

El ensayo IMPACT asignó al azar a las pacientes postmenopáusicas a tamoxifeno (20 mg diarios), anastrozol (1 mg al día) o la combinación de tamoxifeno y anastrozol durante 12 semanas antes de la cirugía, observando una mayor respuesta y tasa de cirugía conservadora en las pacientes con anastrozol. Otro de los objetivos del estudio IMPACT fue evaluar los cambios en el Ki67, después de 2 o 12 semanas

de EN encontrando que la supresión del marcador de proliferación Ki67 después de 2 y 12 semanas de tratamiento fue significativamente mayor con anastrozol que con tamoxifeno. Este hallazgo reflejó los del ensayo ATAC, donde se encontró que tanto la supervivencia libre de enfermedad como el tiempo hasta la recurrencia aumentaron significativamente con anastrozol en relación con tamoxifeno. El estudio IMPACT también demostró que los niveles altos de expresión de Ki67 después de 2 semanas de EN se asociaron con una menor supervivencia libre de enfermedad, lo que aumenta la posibilidad de que los cambios en los biomarcadores tumorales después de la exposición a corto plazo a EN puedan mejorar la capacidad para predecir resultados a largo plazo en pacientes individuales.

También se observó una mayor supresión del marcador de proliferación Ki67 después de 16 semanas de tratamiento neoadyuvante con un IA en relación con tamoxifeno en el estudio P024, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó letrozol (2,5 mg diarios) con tamoxifeno (20 mg diarios) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama invasor con receptores hormonales positivos que no fueron elegibles para cirugía conservadora de mama. Este estudio también evaluó mayor sobrevida libre de enfermedad en pacientes con valores de Ki67 < 10% luego de 4 semanas de tratamiento con letrozol.

El grupo cooperativo Alliance for Clinical Trials in Oncology diseñó un estudio clínico aleatorizado de fase III (ensayo ALTERNATE) en mujeres con cáncer de mama invasivo cT2-4 N0-3 M0 ER+/Her2- para evaluar una estrategia de tratamiento basada en biomarcadores evaluando los niveles de Ki67 después de 4 y 12 semanas de EN y la puntuación PEPI para identificar a las mujeres con bajo riesgo de recurrencia de la enfermedad. Las estrategias de tratamiento bajo investigación en este ensayo son: (I) anastrozol administrado por vía oral 1 mg días 1-28 durante 6 ciclos de 28 días, cirugía, y luego anastrozol por vía oral 1 mg diario durante 4,5 años; (II) fulvestrant 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1 y 15 del primer ciclo de 28 días y luego el día 1 de los 5 ciclos restantes de ET neoadyuvante de 28 días; cirugía; fulvestrant día 1 de los primeros 18 meses después de la cirugía seguido de anastrozol por vía oral 1 mg al día durante 3 años; y (III) la combinación de anastrozol y fulvestrant empleando el mismo programa administrativo que en los brazos de agente único para la porción neoadyuvante; cirugía y luego fulvestrant día 1 de los primeros 18 meses post-cirugía y anastrozol por vía oral 1 mg al día durante 3 años. Se recomienda que las mujeres con tumor Ki67 >10% en la biopsia de mama después de 4 semanas (obligatorio) o 12 semanas (opcional) de EN cambien a quimioterapia

neoadyuvante. Además, se recomienda que las mujeres que hayan completado 6 meses de EN y que tengan pT3/4 o pN1-3 o Ki67 >2,7% de enfermedad residual en la cirugía reciban quimioterapia adyuvante de su elección (12). En el estudio presentaron PEPI=0 12 pacientes (37,5%) sin evidencias de recaídas hasta el momento con un escaso período de seguimiento (12 a 24 meses).

Las terapias sistémicas neoadyuvantes se asocian con la posibilidad de negativizar metástasis de los ganglios axilares, aunque las tasas de respuesta patológica completa (RPC) ganglionar difieren sustancialmente según el subtipo de tumor, siendo la tasa más alta en los cáncer de mama con receptor Her2 positivo y triple negativo. Sin embargo, en pacientes con tumores con RE positivos, la tasa es comparativamente más baja. Los datos obtenidos de RPC ganglionar del presente estudio también son bajos, con una tasa del 6,25% de negativización de la metástasis ganglionar en 2 de 18 pacientes sometidas a EN. Estos resultados son similares a los publicados en el estudio NEST fase III que tuvo como objetivo evaluar el impacto quirúrgico del tratamiento neoadyuvante y comparar las tasas de disección ganglionar axilar y el pronóstico en términos de supervivencia libre de recurrencia axilar, sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) entre pacientes tratados con EN y quimioterapia neoadyuvante en mujeres premenopáusicas. La tasa de respuesta completa patológica axilar (RPC) fue significativamente mayor en el grupo con quimioterapia neoadyuvante (13,8% frente a 4,8%, $p = 0,045$) que en el grupo EN. Con una mediana de seguimiento de 67,3 meses, 19 pacientes en el grupo quimioterapia neoadyuvante y 12 pacientes en el grupo EN informaron recidiva. ($p = 0,077$), SLE (77,2% frente a 84,8%, $p = 0,166$) y SG (97,5% vs. 94,7%, $p = 0,304$) las tasas no difirieron significativamente entre los grupos. En la conclusión del estudio NEST la supervivencia no difirió significativamente, pero más pacientes con quimioterapia neoadyuvante podrían evitar la disección ganglionar axilar,³⁰ respaldando las directrices del consenso internacional de la ASCO y St. Gallen.³¹⁻³²

Una observación hipotética interesante sería si pudiésemos contar con los medios para realizar Oncotype DX en estas pacientes mayores de 50 años y sin metástasis ganglionar, el 85% aproximadamente tendrían un RS < 25; o sea sin un beneficio absoluto para recibir quimioterapia y solamente el 15% tendría un RS >26 las cuales se beneficiarían de recibir quimioterapia. "Trabajo presentado en ASCO 2018 por Sparano, autor de TAILORx". Otros estudios han demostrado una correlación entre los resultados bajos del Recurrence Score (RS <18) y una mayor probabilidad de respuesta a la terapia hormonal neo-

adyuvante.³³⁻³⁴ En un estudio de 43 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama RE +, RP + que recibieron tamoxifeno o anastrozol neoadyuvante durante cuatro meses, la tasa de respuesta clínica [RC + PR (respuesta parcial)] fue del 64%, 31%, y 31% para pacientes con RS <18, RS 18-30 y RS ≥ 31, respectivamente.³³ En otro estudio de 64 mujeres con cáncer de mama RE + que recibieron 16-24 semanas de exemestano neoadyuvante, la tasa de respuesta clínica fue del 59% para pacientes con RS <18 y del 20% para pacientes con RS ≥ 31 ($p = 0,015$). Las tasas de cirugía conservadora fueron del 91% con RS <18 y del 47% con RS ≥ 31 ($p = 0,003$).³⁴ El estudio TransNEOS, un estudio traslacional del New Primary Endocrine-therapy Origination Study (NEOS), validó Onotype DX en neoadyuvancia con endocrinoterapia y evaluó si los resultados del Score de recurrencia pueden predecir la respuesta clínica al letrozol neoadyuvante en pacientes postmenopáusicas RH (+) Her2 (-) con ganglios negativos. El criterio de valoración principal fue evaluar la respuesta clínica (completa o parcial) al letrozol neoadyuvante para RS <18 versus RS ≥ 31. Las tasas de respuesta clínica fueron 54% (RS <18), 42% (RS18-30) y 22% (RS ≥ 31). Por lo tanto, Oncotype DX el RS ha demostrado ser una herramienta muy útil para guiar las recomendación de EN siendo las puntuaciones más bajas de los resultados Recurrence Score más adecuadas para EN y las más altas (>30) mejores candidatas a quimioterapia neoadyuvante.¹⁵

A pesar de todos estos datos, la EN todavía está subutilizada, y actualmente sólo el 3% de los pacientes elegibles en los Estados Unidos reciben este tratamiento sistémico pre quirúrgico.¹⁶

CONCLUSIÓN

En el estudio se observó que el tratamiento con anastrozol neoadyuvante durante 24 semanas provocó una franca respuesta en la disminución del tamaño tumoral, reduciendo el estadio clínico en un 56% de las pacientes, lo que permitió realizar cirugías conservadoras de mama en el 77% de los casos que inicialmente requerían mastectomía. La tasa de RPC fue del 12,5%. Las pacientes que inicialmente presentaron ganglios metastásicos, negativizaron la metástasis ganglionar en el 6,25% de los casos.

Las pacientes con variedad histológica lobulillar clásica obtuvieron mejor respuesta en la disminución del tamaño tumoral que la variedad ductal, 100% vs 67%.

La ausencia inicial de RP resultó un marcador de riesgo para la no respuesta tumoral a la EN ($x^2 = 6.75$) con un valor significativo $p = 0.0094$.

Si bien los niveles iniciales de Ki67 $>15\%$ obtuvieron un 10% menos de respuesta patológica tumoral, no fue un marcador biológico predictivo de respuesta a la EN, con un valor de p no significativo. La disminución de los valores de Ki67 a la 4° semana de tratamiento está relacionada con una respuesta favorable a la disminución del tamaño tumoral.

Hasta el momento los tumores luminales carecen de marcadores biológicos predictivos de respuesta para la elección de quimioterapia o endocrinoterapia neoadyuvante.

Las pacientes de mayor edad, grado histológico bajo, y ganglios axilares sin evidencias de metástasis son las que más responden a la endocrinoterapia neoadyuvante, sin embargo se necesitan más estudios y validación de marcadores predictivos de respuesta (puntaje de Allred, Ki67, puntaje de PEPI, pruebas genómicas) para poder seleccionar mejor a las pacientes que se beneficiarán con el uso de endocrinoterapia neoadyuvante.

El estudio genómico TransNEOS ha validado el uso de Oncotype DX en neoadyuvancia con endocrinoterapia en pacientes postmenopáusicas con ganglios negativos.¹⁵

En el futuro, es posible que la adición de los inhibidores de CDK4 / 6, así como otros tratamientos diana, amplíen las indicaciones de endocrinoterapia neoadyuvante a pacientes con cáncer de mama RE + de alto riesgo.⁵

AGRADECIMIENTOS

- Al programa oncológico provincial dirigido por el Dr. Adolfo Capó por su apoyo incondicional para realizar este trabajo.
- Al Hospital Diego Paroissien y su comité de docencia e investigación por permitirme la ejecución de este proyecto.
- Y en especial al Dr. Aníbal Nuñez De Pierro por la entrega de su valioso conocimiento y su desinteresada dedicación en la colaboración de este proyecto.

REFERENCIAS

1. Bae SY, Kim S, Lee JH et al. Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015; 15:138. doi: 10.1186/s12885-015-1121-4. ◀
2. Cortazar P, Kluetz PG. Neoadjuvant breast cancer therapy and drug development. *ClinAdvHematolOncol*. 2015; 13(11): 755-61. ◀
3. Cortazar P, Geyer CE Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann SurgOncol*. 2015;22(5):1441-6. doi: 10.1245/s10434-015-4404-8. ◀
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938): 164-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. ◀
5. Nandini Dey, Jennifer Aske, Pradip De. Targeted Neoadjuvant Therapies in HR+/HER2–Breast Cancers: Challenges for Improving pCR. *Cancers (Basel)* 2021 Feb; 13(3): 458. Published online 2021 Jan 26. doi: 10.3390/cancers13030458 ◀ ◀
6. Alba E, Calvo L, Albanell J et al. GEICAM. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (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(12):3069-74. doi: 10.1093/annonc/mds132. ◀
7. Huang L, Xu AM. Short-term outcomes of neoadjuvant hormonal therapy versus neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017; 17 : 327–334. doi: 10.1080 / 14737140.2017.1301208. ◀
8. 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. *Cáncer*. 2007; 110 (2): 244-54. ◀
9. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. IMPACT Trialists. Short-term changes in Ki-67 during neoadjuvant treatment of primary breast cancer with anastrozole or tamoxifen alone or combined correlate with recurrence-free survival. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 Pt 2):951s-8s. ◀
10. 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. ◀
11. Ellis M, Suman J et col. 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* 35:1061-1069. 2017 by American Society of Clinical Oncology. ◀
12. Suman VJ, Ellis MJ, Ma CX. The ALTERNATE trial: assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2- invasive breast cancer. *Chin ClinOncol*. 2015;4(3):34. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.09.01. ◀
13. Ulrike Nitz, Oleg Gluz, Hans H. et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2– trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920973130. Published online 2020 Nov 23. ◀
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 Jul 20;22(1):77. doi: 10.1186/s13058-020-01314-6. ◀
15. Hiroji Iwata et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173(1):123–133. Published online 2018 Sep 21. ◀ ◀ ◀
16. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J ClinOncol*. 2012;30(15):1796-804. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8595. ◀ ◀ ◀
17. Whitworth P, Beitsch P, Mislowsky A et al. Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping. *Ann SurgOncol*. 2017;24(3):669-675. doi: 10.1245/s10434-016-5600-x. ◀
18. Sasagu Kurozumi et al. Impact of combining the progesterone receptor and preoperative endocrine prognostic index (PEPI) as a prognostic factor after neoadjuvant endocrine therapy using aromatase inhibitors in postmenopausal ER positive and HER2 negative breast cancer *PLoS One*. 2018; 13(8): e0201846. Published online 2018 Aug 6. ◀

19. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017;49(2):166-171. doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.006. ◀
20. Dowsett M, Smith I, Robertson J et al. Endocrine Therapy, New Biologicals, and New Study Designs for Presurgical Studies in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2011; 2011(43): 120–123. doi: 10.1093/jncimonographs/lgr034. ◀
21. Gaskell DJ, Hawkins RA, de Carteret S et al. Indications for Primary Tamoxifen Therapy in Elderly Women With Breast Cancer. *Br. J Surg*. 1992; 79: 1317–20. doi: 10.1002/bjs.1800791225. ◀
22. Peto R, Davies C, Godwin J et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432-44. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5. ◀
23. 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 Oct 1;63(19):6523-31. ◀
24. Llombart-Cussac A, Guerrero Á, Galán A et al. Phase II Trial With Letrozole to Maximum Response as Primary Systemic Therapy in Postmenopausal Patients With ER/PgR[+] Operable Breast Cancer. *ClinTranslOncol*. 2012; 14: 125–31. doi: 10.1007/s12094-012-0771-9. ◀
25. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C et al. Optimum Duration of Neoadjuvant Letrozole to Permit Breast Conserving Surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(3):569-76. doi: 10.1007/s10549-014-2835-8. ◀
26. Chiba A, Hoskin TL, Heins CN et al. Trends in Neoadjuvant Endocrine Therapy Use and Impact on Rates of Breast Conservation in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(2):418-424. doi: 10.1245/s10434-016-5585-5. ◀
27. Dixon JM, Renshaw L, Macaskill EJ et al. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jan;113(1):145-51. doi: 10.1007/s10549-008-9915-6. ◀
28. 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(22): 5108-16. ◀
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(17): 2342-9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6950. ◀ ◀
30. Sungchan Gwark, Woo Chul Noh, Sei Hyun Ahn et al. Axillary Lymph Node Dissection Rates and Prognosis From Phase III Neoadjuvant Systemic Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy With Neoadjuvant Endocrine Therapy in Pre-Menopausal Patients With Estrogen Receptor-Positive and HER2-Negative, Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021; 11: 741120. Published online 2021 Sep 30. doi: 10.3389/fonc.2021.741120. ◀
31. Kim HJ, Noh WC, Lee ES et al. Efficacy of Neoadjuvant Endocrine Therapy Compared With Neoadjuvant Chemotherapy in Pre-Menopausal Patients With Oestrogen Receptor-Positive and HER2-Negative, Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Breast Cancer Res (2020) 22(1):1–9*. doi: 10.1186/s13058-020-01288-5 ◀
32. Burstein H, Curigliano G, Thürlimann B. 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):1216–35*. doi: 10.1016/jannonc.2021.06.023. ◀
33. Akashi-Tanaka S, Shimizu C. et al 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast*. 2009 Jun; 18(3):171-4. ◀
34. Ueno T, Masuda N, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score® as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014 Aug; 19(4):607-13. ◀
35. Luigi Cataliotti 1, Aman U Buzdar, Shinzaburo Noguchiet al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. Randomized Controlled Trial *Cancer* 2006 May 15;106(10):2095-103. doi: 10.1002/cncr.21872. ◀

DEBATE

Dra. Azar: Primero quiero felicitarte Paola, el trabajo es excelente y muy prolijo. A ver si perdemos el miedo a la neoadyuvancia hormonal. La pandemia nos vino a demostrar, entre otras cosas, que se puede hacer y además con poco riesgo, como vos bien explicaste. También hablaste de los trabajos de Semiglazov, que demuestran que, en estos pacientes con receptores hormonales bien positivos, la quimioterapia no funciona y si bien tenés pocas tasas de respuestas patológicas con endocrinoterapia, tampoco las tenés con quimioterapia. Creo que es un aliciente para nuestros oncólogos, porque nosotros estamos muy familiarizados con esto, pero a los oncólogos les cuesta indicar endocrinoterapia, como a la paciente de la foto que vos mostraste. En general quieren hacerle quimioterapia, aunque sea un luminal AA, así que excelente tu trabajo, te felicito.

Dr. Billinghamurst: También te felicito por el trabajo, muy prolijo, muy lindo y concreto. Se ve una respuesta a los 77% de conversión a cirugías conservadoras, lo cual no es un dato menor. No sé si me hubiese animado a ese primer paciente que mostraste. ¿Le hicieron particularmente algo en la piel? Porque si tenía compromiso... ¿Le hicieron después una biopsia en la piel para saber si también tenía respuesta patológica o estaba dentro de ese 12% de la respuesta patológica completa o no? ¿Se hizo una cirugía conservadora clásica?

Dra. Spuri: Se hizo una cirugía conservadora clásica, siempre hacemos biopsia retroareolar. Nos guiamos mucho, cuando el tumor está cerca de la piel, con resonancia, para ver si realmente está tan cerca de la piel. Pero es que ella a las 4 semanas, ya no tenía más retracción de piel, era increíble.

Dr. Billinghamurst: No sé si me hubiera animado a dejarle la piel que estaba comprometida. Entre las 4 semanas que le hicieron la Core Biopsy para ver si se había reducido el Ki-67, hasta que la operaron a los 5 meses, porque eran 24 semanas, que

son 6 meses, ¿Hacían algo en el medio o simplemente la clínica?

Dra. Spuri: Hacíamos seguimiento clínico y al final hicimos, como obligatorio, resonancia, mamografía y ecografía.

Dr. Billinghamurst: Volviendo a lo que decía la Dra. Azar, que los oncólogos hacen más quimioterapia que inhibidores de la aromataasa, es más negocio la quimioterapia.

Dr. Terrier: Creo que todos tenemos casos aislados, pero lo importante del trabajo es haberlo hecho con la estructura de un trabajo y repitiendo la Core, eso es lo más significativo, porque a veces cuesta decidirse a eso.