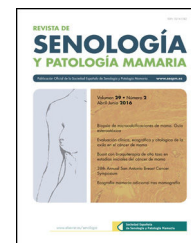




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ARTÍCULO ESPECIAL

Empleo actual de la hormonoterapia neoadyuvante en cáncer de mama: resultados de una encuesta realizada en España



Covadonga Martí Álvarez*, Marcos Meléndez Gispert, Adolfo Loayza Galindo, Elisa Moreno Palacios, Laura Frías Aldeguez y José Ignacio Sánchez Méndez

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 10 de junio de 2019; aceptado el 15 de febrero de 2020

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2020

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Tratamiento
neoadyuvante;
Terapia endocrina

Resumen

Objetivo: Establecer el estado actual del empleo de hormonoterapia en neoadyuvancia (HTNA) en las distintas unidades de patología mamaria del territorio nacional.

Material y métodos: Se confeccionó una encuesta electrónica de 14 preguntas que se envió a los socios de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) así como a miembros de otros centros del ámbito público y privado.

Resultados: Se obtuvieron 79 respuestas. El 74,7% correspondían a centros del ámbito público. El 77,2% afirman emplear HTNA, si bien la mayoría (44,3%) solo en caso de mujeres ancianas pluripatológicas. El seguimiento de las pacientes corre a cargo del oncólogo médico en el 62,0% de los casos, siendo la exploración (64,7%), la resonancia (55,9%) y la ecografía los métodos más empleados en el seguimiento. El fármaco más utilizado es el letrozol (45,5%) y la duración habitual del tratamiento es de 3-6 meses en casi de la mitad de los casos (43,0%). El 82,2% de los encuestados afirman realizar HTNA en caso de axila positiva, si bien casi la mitad (47,6%) la restringen al caso de mujer anciana con comorbilidad. La alternativa en caso de no respuesta es la cirugía en el 78,5% de los casos. El 72,2% de los encuestados creen que la posibilidad de realizar una plataforma genómica en la biopsia inicial les animaría a emplear más la HTNA.

Conclusiones: La HTNA es un método empleado por las unidades de mama de forma habitual, si bien su uso queda relegado por lo general a mujeres ancianas con comorbilidades.

© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmartia@gmail.com (C. Martí Álvarez).

KEYWORDS

Breast cancer;
Neoadjuvant therapy;
Endocrine therapy

Current use of neoadjuvant endocrine treatment for breast cancer: Results of a survey conducted in Spain

Abstract

Objectives: To establish the current state of the use of neoadjuvant endocrine treatment (NET) for breast cancer in breast cancer units (BCU) in Spain.

Material and methods: A 14-question electronic survey was designed and sent on-line to members of the Spanish Society of Senology and Breast Disease (SESPM) as well as to other breast cancer units in public and private healthcare centres in Spain.

Results: A total of 79 surveys were completed. Nearly three quarters (74.7%) of respondents worked in public centres, and 77.2% used NET, although most (44.3%) only used it in elderly or frail women. Follow-up was carried out by a medical oncologist in 62.0% of the cases. The preferred follow-up methods were clinical examination (64.7%), MRI (55.9%) and ultrasound (48.5%). Letrozole was the chosen drug in 45.5%, and 43.0% maintained treatment for 3-6 months. Most (82.2%) respondents used NET when there were axillary-positive nodes but, of these, 47.6% restricted it to frail elderly women. Surgery was the alternative treatment in 78.5% of non-responders. In all, 72.2% of the respondents believed that the possibility of performing a genomic profile in the core biopsy would increase the chances of NET use.

Conclusions: NET is a frequently employed method in BCUs in Spain, although its use is usually relegated to elderly or frail women.

© 2020 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años hemos asistido a un importante incremento del enfoque sistémico primario, o neoadyuvante, como tratamiento del cáncer de mama, pues aporta algunas ventajas adicionales al abordaje tradicional. De este modo, la intensidad de la respuesta in vivo del tumor al tratamiento nos permite conocer mejor el pronóstico de la paciente y, por otro lado, aumentar las posibilidades de reducir la extensión de la cirugía.

Pero mientras la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) se ha convertido en una estrategia habitual, la hormonoterapia neoadyuvante (HTNA) permanece como una herramienta infrautilizada y relegada habitualmente a pacientes muy ancianas, frágiles o con importantes comorbilidades que dificultan la cirugía^{1,2}. Y ello a pesar de que la mayoría de los cánceres de mama son estrógeno-dependientes y de que existe evidencia sólida que avala su empleo, pues al menos tres ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que constituye una alternativa segura frente a la QTNA³⁻⁵, con una toxicidad significativamente menor. Son también numerosos los trabajos que demuestran que la HTNA incrementa de forma notable las posibilidades de cirugía conservadora, permitiendo alcanzar cifras de hasta el 80%⁶⁻⁸.

Existen dos modos fundamentales de reducir la estimulación estrogénica. El primero de ellos es mediante la inhibición de la producción de estrógenos, o de su forma activa, de manera que ningún ligando pueda activar el receptor del mismo. Este es el mecanismo empleado por los fármacos inhibidores de la aromatasa (IA) o los agonistas de LHRH. El segundo consiste en el bloqueo o modulación del propio receptor estrogénico (RE), como ocurre al emplear tamoxifeno o fulvestrant⁹. En el ámbito de la adyuvancia en la enfermedad localizada disponemos de abundante

literatura que demuestra la eficacia de estos tratamientos en la reducción de la recurrencia y en la mejora de la supervivencia^{10,11}.

Las tasas de respuesta patológica completa (RPC) en los tumores luminales son infrecuentes tras el tratamiento sistémico primario, ya sea QTNA u HTNA, y en general se considera que el impacto pronóstico de esta baja tasa de RPC es menor que en el caso de tumores no luminales¹². No obstante, sí se ha logrado, a partir de los resultados del estudio P024, elaborar un modelo predictivo y pronóstico en función del grado de respuesta a la HTNA. Este modelo, conocido como *Preoperative Endocrine Prognostic Index score*, o PEPI score, incorpora variables patológicas comunes (tamaño del tumor, estado ganglionar) y biomarcadores de respuesta al tratamiento (Ki67, RE), y establece tres grupos de riesgo. Así, las pacientes con un PEPI score bajo presentan un bajo riesgo de recaída y no obtienen ningún beneficio con la administración de quimioterapia en adyuvancia¹³.

Por tanto, uno de los retos principales de la HTNA lo constituye la identificación de los tumores más sensibles a ella, pues la positividad del RE no siempre garantiza buenos resultados tras el tratamiento hormonal. Es bien conocido que neoplasias con una expresión de RE elevada (Allred score 7-8) habitualmente responden mejor al tratamiento endocrino. Pero existen otros parámetros, como el receptor de progesterona o los cambios producidos en el antígeno nuclear Ki67, que también parecen jugar un papel importante en la predicción de respuesta¹⁴⁻¹⁷. Así, la realización de biopsias algunas semanas tras la instauración del tratamiento puede aportar información útil sobre posibles resistencias cuando el Ki67 no se reduce^{16,18-20}. La HTNA se presenta entonces como una oportunidad única en la investigación de biomarcadores que permitan predecir la respuesta al tratamiento y la aparición de eventuales resistencias²¹.

Por último, el desarrollo de nuevos tratamientos en combinación con la terapia endocrina tradicional también amplía las posibilidades de la HTNA. Tratamientos diana, como los inhibidores de CDK4/6, y fármacos que actúan a través de la vía PI3K han demostrado su eficacia en el escenario del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado, y más recientemente en el ámbito de la neoadyuvancia²²⁻²⁴. El tiempo y nuevos ensayos arrojarán más pruebas acerca del beneficio de las combinaciones de fármacos en la HTNA.

El objetivo de este estudio es tener un conocimiento real de la situación de la HTNA en España, en lo que se refiere a sus indicaciones y a su manejo en la práctica clínica.

Material y métodos

Tras una búsqueda bibliográfica y a partir de la experiencia de nuestro grupo en el manejo de la HTNA, se elaboró una encuesta formada por 14 preguntas que se envió, a través de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), a las unidades españolas de patología mamaria para su cumplimentación de forma electrónica. Se lanzó el 24 de octubre de 2018 y la recogida de resultados se cerró el 13 de enero de 2019.

Los datos solicitados eran las características del centro de trabajo y el empleo de tratamientos neoadyuvantes en general y de la HTNA en particular. Así mismo, quién toma las decisiones en cada caso acerca del tratamiento, el fármaco empleado y cómo se realiza el seguimiento de estas pacientes.

Por considerarse un dato relevante y con posibilidad de impacto en el empleo de la HTNA, también se cuestionó sobre el empleo de plataformas genómicas y la posibilidad de que su utilización pueda influir en la decisión sobre el tratamiento neoadyuvante.

El estudio que se ha realizado es de tipo descriptivo observacional a partir de los datos recogidos. Los resultados se han expresado en número de respuestas y en porcentaje respecto al total.

Resultados

Se recibieron 79 encuestas completadas. Las preguntas no respondidas se incluyeron bajo el formato No sabe/No contesta (NS/NC). Las 14 preguntas formuladas y sus respuestas se resumen en la [tabla 1](#).

De las 79 encuestas contestadas, 59 (74,7%) pertenecieron a centros públicos. El 29,1% de los centros atienden entre 200 y 300 casos nuevos de cáncer de mama al año, y el 13,9%, más de 300 casos. Respecto al empleo de tratamiento neoadyuvante, 19 encuestados (24,1%) contestaron emplearlo en el 10-20% de los casos, 31 (39,2%) en el 21-30% de los casos y 23 (29,1%) en más del 30% ([fig. 1](#)). El 86,1% de los encuestados afirmaron que la decisión de administrar un tratamiento neoadyuvante deriva de un consenso en un comité multidisciplinar, si bien el 10% contestaron que se trataba de una decisión unilateral tomada por el oncólogo médico.

Acerca del empleo de la HTNA, solo 18 encuestados (32,8%) negaron utilizarla. Respecto a las indicaciones de la HTNA, 35 (44,3%) respondieron que su uso queda relegado a mujeres ancianas pluripatológicas o con contraindicación quirúrgica; 20 (25,3%) se plantearían su utilización en

cualquier mujer postmenopáusica con un tumor luminal, y 10 (12,7%) lo usarían también en pacientes premenopáusicas ([fig. 2](#)).

Sobre el seguimiento de la HTNA, 49 encuestados (62,0%) contestaron que el seguimiento lo lleva a cabo el oncólogo médico y 14 (17,7%), el ginecólogo, tratándose en el resto de los casos de seguimientos combinados. Los tres métodos preferidos para el seguimiento, a menudo empleando más de uno de ellos, son: la exploración, por 44 de los encuestados (64,7%); la resonancia magnética (RM) de mama, por 38 (55,9%), y la ecografía mamaria, por 33 (48,5%).

El letrozol fue el fármaco habitualmente elegido por 36 de los encuestados (45,5%), mientras que 19 (27,9%) afirmaron emplear cualquier IA. Cinco encuestados (7,4%) refirieron utilizar tamoxifeno como primera alternativa. Acerca de la duración del tratamiento, 34 (43,0%) se decantaron por un régimen de 3-6 meses y 22 (27,8%) más de 6 meses. El resto de las alternativas fueron minoritarias ([fig. 3](#)).

En lo referente al uso de la HTNA en casos de axila positiva, 31 (39,2%) de los encuestados afirmaron utilizarlo en la paciente muy anciana o con contraindicación quirúrgica, 17 (21,5%) lo considerarían en casos seleccionados, y otros 17 (21,5%) respondieron que la axila positiva no es un obstáculo para la HTNA. Hubo consenso casi absoluto acerca de la actitud ante una mala respuesta a la HTNA, pues 62 especialistas (78,5%) se decantaron por el tratamiento quirúrgico. Tan solo 4 (5,1%) optarían por cambiar a QTNA. Solo un especialista se planteó un ensayo clínico en caso de no respuesta.

En cuanto a la plataforma genómica más empleada, 28 de los encuestados (35,4%) refirieron la utilización de Oncotype Dx; 18 (22,7%), Mammaprint o Prosigna, y 8 (10,1%), Endopredict. La posibilidad de realizar una plataforma genómica en la biopsia diagnóstica animaría a 57 (72,2%) de los encuestados a llevar a cabo más HTNA. Cabe destacar, por último, que el empleo de la HTNA fue superior en los centros de ámbito público 47/59 (79,6%) que en los de ámbito privado 14/20 (70%), si bien estos últimos fueron menos numerosos en la muestra ([fig. 4](#)).

Discusión

El tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama ha adquirido un papel protagonista en los últimos años. Las ventajas son numerosas^{25,26} y, como vemos en la encuesta, puede suponer la alternativa de tratamiento inicial entre el 20 y el 30% de los casos.

La publicación en la literatura de trabajos que contemplan la utilización de la HTNA es cada vez más frecuente: estudios comparativos frente a la QTNA³⁻⁵, estudios de supervivencia^{13,20,27,28}, de evaluación de tratamientos combinados de HTNA con otras moléculas²²⁻²⁴, o de investigación básica de biomarcadores^{16,21,25,29,30}. A pesar de toda la evidencia, la utilización de la HTNA todavía está muy por debajo de lo esperable, quedando relegada generalmente a las mujeres muy ancianas y frágiles en las que probablemente no se realice cirugía posterior.

En nuestro medio encontramos que el empleo de la HTNA es frecuente, pues más de tres cuartas partes de los encuestados se plantean su uso. Sin embargo, y coincidiendo con lo

Tabla 1 Respuestas a la encuesta de HTNA

	Número de respuestas/total	%
<i>Su centro está en el ámbito</i>		
Público	59/79	74,7
Privado	20/79	25,3
<i>Aproximadamente, ¿qué número de casos nuevos de cáncer se atienden en su centro?</i>		
< 100	17/79	21,5
101-150	14/79	17,7
151-200	14/79	17,7
201-250	8/79	10,1
251-300	15/79	19
> 300	11/79	13,9
<i>¿Qué porcentaje aproximado de pacientes recibe algún tipo de tratamiento neoadyuvante?</i>		
< 10%	2/79	2,5
10-20%	19/79	24,1
21-30%	31/79	39,2
> 30%	23/79	29,1
NS/NC	4/79	5,1
<i>¿Quién toma la decisión de realizar tratamiento neoadyuvante?</i>		
Decisión consensuada en comité	68/79	86,1
Oncólogo médico	8/79	10,1
Otros (ginecólogo, cirujano mama, etc.)	3/79	3,8
<i>En su centro, ¿se emplea HTNA?</i>		
Sí	61/79	77,2
No	17/79	21,5
NS/NC	1/79	1,3
<i>¿En qué casos se plantea el uso de la HTNA?</i>		
Solo en mujeres ancianas pluripatológicas/contraindicación quirúrgica	35/79	44,3
Mujer posmenopáusica con un tumor luminal	20/79	25,3
Mujer premenopáusica con un tumor luminal	3/79	3,8
Cualquier mujer pre/posmenopáusica con un tumor luminal	7/79	8,9
NS/NC	14/79	17,7
<i>¿Quién es el responsable del seguimiento de la HTNA?</i>		
Oncólogo médico	49/79	62,0
Ginecólogo	15/79	19,0
Otros (seguimiento compartido, cirujano mama...)	7/79	8,9
NS/NC	8/79	10,1
<i>¿Cómo se realiza el seguimiento de la HTNA? (posibilidad de varias respuestas)</i>		
Exploración	44/79	55,7
Ecografía	33/79	41,8
Resonancia magnética	38/79	48,1
Mamografía	4/79	5,1
Analizando cambios inmunohistoquímicos en biopsia intermedia	8/79	10,1
NS/NC	11/79	13,9
<i>¿Cuál es el fármaco que emplean como HTNA?</i>		
Letrozol	36/79	45,5
Anastrozol	4/79	5,1
Exemestano	1/79	1,3
Cualquier inhibidor de la aromatasa	19/79	24,1
Tamoxifeno	5/79	6,3
Otros	3/79	3,8
NS/NC	11/79	13,9
<i>¿Cuál es la duración habitual del tratamiento hormonal prequirúrgico?</i>		
1-3 meses	3/79	3,8
3-6 meses	34/79	43,0

Tabla 1 (continuación)

	Número de respuestas/total	%
> 6 meses	22/79	27,8
Como tratamiento ventana hasta cirugía, sin demorarla	1/79	1,3
Depende de la respuesta	1/79	1,3
Otros	4/79	5,1
NS/NC	14/79	17,7
<i>¿Se plantean el uso de HTNA en el caso de axila positiva?</i>		
Nunca	3/79	3,8
Solo en mujeres ancianas con contraindicación quirúrgica	31/79	39,3
En algunos casos seleccionados	17/79	21,5
La axila positiva no es una contraindicación en nuestro centro	17/79	21,5
Otros	1/79	1,3
NS/NC	10/79	12,6
<i>¿Cuál es la estrategia habitual en caso de no respuesta al tratamiento?</i>		
Habitualmente nos decantamos por la cirugía	62/79	78,4
Cambiamos a quimioterapia en neoadyuvancia	4/79	5,1
Planteamos un ensayo clínico	1/79	1,3
NS/NC	12/79	15,2
<i>¿Qué tipo de plataforma genómica se emplea en su centro?</i>		
Mammaprint	18/79	22,8
Oncotype	28/79	35,4
Prosigna	18/79	22,8
Endopredict	8/79	10,1
NS/NC	7/79	8,9
<i>¿Cree que la posibilidad de realizar una plataforma genómica en la primera biopsia le animaría a llevar a cabo más HTNA?</i>		
Sí	57/79	72,2
No	9/79	11,4
NS/NC	13/79	16,4

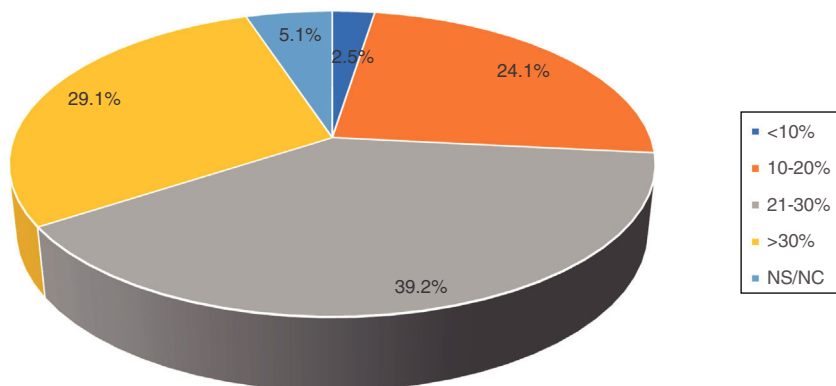


Figura 1 Empleo de tratamientos neoadyuvantes para cáncer de mama.

observado por otros autores^{1,31}, la mayoría de los especialistas encuestados la reservan para casos de mujer anciana con comorbilidad, siendo apenas un tercio de ellos los que se lo plantean en la mujer posmenopáusica con un tumor luminal. Es difícil comparar estos resultados con los de países de nuestro entorno, pues no hemos encontrado trabajos similares al nuestro en la literatura que informen de la situación real de la HTNA en otras zonas.

Aunque la decisión del tratamiento neoadyuvante suele tomarse en el seno de un comité multidisciplinar, esta encuesta confirma que en la mayoría de los centros el seguimiento clínico de la HTNA se produce por parte del oncólogo médico. En la literatura no existe apenas información al respecto, lo que queda también de manifiesto en la heterogeneidad de las respuestas en este punto. Aunque la mayor parte de los especialistas se apoyan en la exploración para

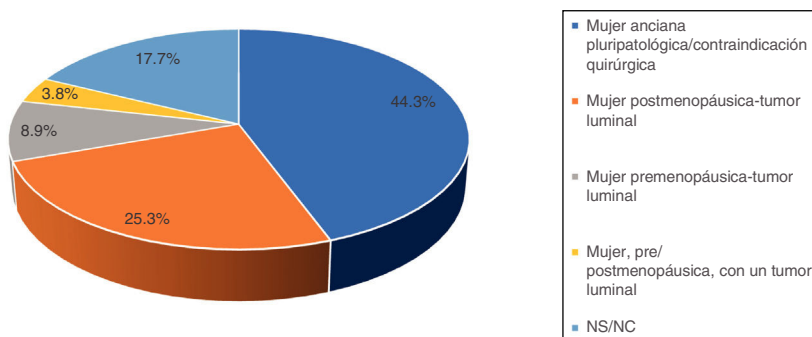


Figura 2 Indicaciones de la HTNA.

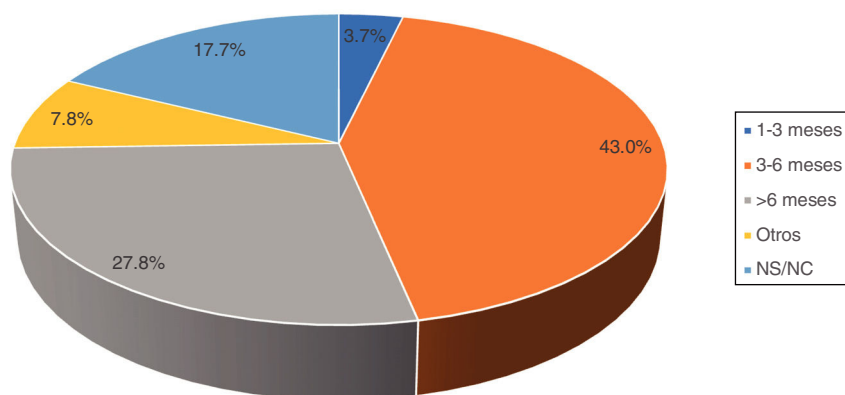


Figura 3 Duración de la HTNA.

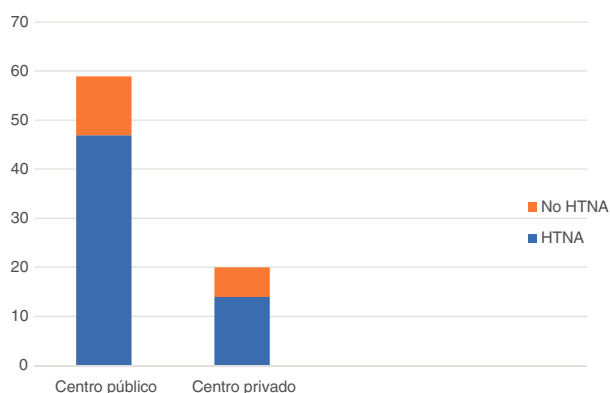


Figura 4 Uso de la HTNA en centro público/privado.

realizar el seguimiento, esto casi siempre va asociado al empleo de una técnica de imagen complementaria. Con el fin de estandarizar la evaluación es recomendable llevar a cabo el seguimiento según los criterios de la guía del *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST)³². Algo más de la mitad se decantan, al igual que ocurre con el uso de QTNA, por la RM como prueba de imagen. El grupo japonés liderado por Takeda encuentra la misma precisión de la RM en la HTNA que en la QTNA³³, y recientemente se

ha publicado un artículo en el que la RM podría tener un valor predictivo de respuesta a la HTNA³⁴. Un porcentaje muy similar emplean la ecografía en el seguimiento, técnica más accesible y de menor coste que la RM y con buena precisión en la detección de cambios en el tamaño, permitiendo además de forma cómoda la realización de biopsias intermedias que arrojen información sobre la respuesta al tratamiento, como es el caso de nuestro centro. La técnica de PET-TAC utilizando como trazador el 18-fluoroestradiol puede resultar prometedora en la predicción de respuesta al tratamiento de tumores luminales³⁵.

Los fármacos más empleados por los encuestados son los IA, que han demostrado mayor eficacia en neoadyuvancia que el tamoxifeno^{13,36-39}. Aunque, como demostró el ensayo ACOSOG Z1031⁴⁰, no existen diferencias entre los tres IA comercializados, más de la mitad de los encuestados eligen inicialmente el letrozol. Respecto a la duración del tratamiento, no existe consenso en la literatura. La mayor parte de los ensayos realizados mantienen el tratamiento 3-4 meses, aunque se han publicado buenos resultados con duraciones entre los 6-12 meses y, en general, se recomienda la individualización o mantenerlo hasta obtener la máxima respuesta o exista posibilidad de cirugía conservadora⁴¹. Tampoco entre los especialistas encuestados existe una pauta concreta, si bien la mayor parte lo mantuvieron más allá de 3 meses.

Otro de los escenarios polémicos que se plantea con la HTNA es la posibilidad de su empleo en el caso de afectación axilar. La mayor parte de los ensayos no consideran la axila positiva como una contraindicación para el tratamiento endocrino primario, si bien la respuesta ganglionar suele ser pobre tanto con HTNA como con QTNA en el caso de los tumores luminales. Las plataformas genómicas pueden tener un papel importante a este nivel. Recientemente se ha publicado un estudio del grupo de Mamounas en el que en pacientes con afectación limitada de la axila y con un *recurrence score* (RS) bajo tras la realización de la plataforma Oncotype es factible evitar la quimioterapia⁴². Entre los especialistas que respondieron que sí tratarían con HTNA un tumor luminal N+ son minoría los que se lo plantean fuera del contexto de la mujer anciana con comorbilidades.

La ausencia o la mala respuesta a la HTNA es otra de las preocupaciones que plantea la terapia endocrina, pues puede traslucir la existencia de resistencia hormonal. Aunque la no respuesta clínica puede ser un parámetro indicador de mejor o peor resultado, los cambios en la expresión de Ki67 tras 2 semanas de tratamiento parecen correlacionarse de forma más precisa con la predicción de respuesta^{19,43}. Sin embargo, tan solo un pequeño porcentaje de los encuestados contestaron que realizan una biopsia intermedia para valorar la respuesta al tratamiento. Otro de los interrogantes que surge en este contexto es el de la actitud cuando dicha respuesta no es buena. En muchos de los ensayos realizados, cuando la respuesta objetivada (medida por reducción del Ki67 o de respuesta clínico-radiológica) no es favorable, suele derivarse a la paciente a quimioterapia, si bien se ha observado que la eficacia del tratamiento en estas pacientes está también por debajo de lo esperado¹⁸. Es decir, las pacientes malas respondedoras a la HTNA tampoco presentan buenas tasas de respuesta a la quimioterapia, lo cual orienta a que la terapia óptima de estas pacientes todavía no está bien definida. Entre nuestros encuestados, la práctica unanimidad se decantaron por la cirugía en el caso de no respuesta. Solo un mínimo porcentaje se plantean el cambio a quimioterapia, o a un ensayo clínico. Probablemente las terapias combinadas de IA con tratamientos dirigidos (inhibidores de ciclinas, PI3K, etc.) lleguen a constituir una alternativa en estos casos, si bien aún están pendientes los resultados de los ensayos en marcha.

La realización de plataformas genómicas generalmente está enfocada a detectar qué casos pueden beneficiarse o no de la quimioterapia, en función del riesgo de recaída que presenta un tumor luminal. Pero a pesar de que los perfiles genómicos de los que se dispone se han demostrado muy útiles en la determinación del pronóstico en términos de recaída y estratificación del riesgo, su capacidad de predecir la eficacia del tratamiento endocrino aún no ha sido validada²¹. La combinación de parámetros dinámicos como el Ki67, los *arrays* y otros valores con una plataforma genómica es planteada por algunos autores como una alternativa para implementar este enfoque^{21,44}. Si bien las plataformas de las que disponemos (Prosigna, Mammprint, Oncotype y Endopredict) no están validadas en este contexto, su realización en la biopsia con aguja gruesa del diagnóstico nos puede orientar acerca de las opciones que tiene una paciente de evolucionar de forma valorable con tratamiento endocrino exclusivo, sobre todo en los casos de tumores con

fenotipo luminal B o con afectación axilar limitada. La mayoría de los especialistas encuestados confirman que un resultado «favorable» en una plataforma genómica les animaría a decantarse por la HTNA. Aunque esto puede constituir una alternativa relativamente sencilla y asequible, la investigación traslacional, con el estudio de muestras pareadas y los cambios que en ellas se producen, probablemente suponga la oportunidad de encontrar los biomarcadores que predigan probabilidad de respuesta y de aparición de resistencias²⁵.

Por lo tanto, la evidencia, aunque no así los datos de esta encuesta, confirma la HTNA como una alternativa terapéutica a considerar cuando nos enfrentamos a un tumor luminal. Aunque todavía carecemos de un biomarcador predictor de respuesta, los cambios producidos en el Ki67 o los resultados del PEPI score aportan una valiosa información pronóstica. La investigación traslacional y los resultados de ensayos clínicos en marcha y futuros probablemente despejen esta y otras dudas aún presentes.

Conclusiones

La HTNA es una opción terapéutica empleada en nuestro medio, pero en la mayoría de los casos queda relegada al tratamiento de la mujer anciana o con comorbilidades, a pesar de que existe evidencia sólida que respalda su uso en otros escenarios. Un mejor conocimiento de la biología tumoral, como el que pueden proporcionar las plataformas genómicas, podría contribuir a extender el uso de estos tratamientos. Finalmente, los resultados de las investigaciones actuales muy posiblemente consolidarán la HTNA en nuestro entorno como una alternativa sólida de tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Helwick C. Neoadjuvant endocrine therapy vastly underutilized by U.S clinicians. *ASCO Post*. 2016.
2. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: Indications and use as a research tool. *Br J Cancer*. 2010;103:759–64, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605845>.
3. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, 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;110:244–54, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22789>.
4. Alba E, Calvo L, Albanell J, de la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacón JI, et al. 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;23:3069–74, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/nds132>.
5. Palmieri C, Cleator S, Kilburn LS, Kim SB, Ahn SH, Beresford M, et al. NEOCENT: A randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148:581–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-3183-4>.

6. Arthur LM, Turnbull AK, Khan LR, Dixon JM. Pre-operative endocrine therapy. *Curr Breast Cancer Rep.* 2017;9:202–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12609-017-0255-6>.
7. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM, et al. Neoadjuvant therapy in early breast cancer: Treatment considerations and common debates in practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29:642–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2017.06.003>.
8. Sato N, Masuda N, Morimoto T, Ueno T, Kanbayashi C, Kaneko K, et al. Neoadjuvant endocrine therapy with exemestane followed by response-guided combination therapy with low-dose cyclophosphamide in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer: A multicenter, open-label, phase II study. *Cancer Med.* 2018;7:3044–56, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.1600>.
9. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2:1477–86, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>.
10. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771–84, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8).
11. Bradley R, Burrett J, Clarke M, Davies C, Duane F, Evans V, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: Patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).
12. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. 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;379:432–44, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5).
13. 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 postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1380–8, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djn309>.
14. Goto-Yamaguchi L, Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Fujiki Y, Tomiguchi M, Sueta A, et al. Therapeutic predictors of neoadjuvant endocrine therapy response in estrogen receptor-positive breast cancer with reference to optimal gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172:353–62, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4933-5>.
15. Mackay A, Urruticoechea A, Michael JM, Dexter T, Fenwick K, Ashworth A, et al. Molecular response to aromatase inhibitor treatment in primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007;9:R37R, <http://dx.doi.org/10.1186/bcr1732>.
16. Ellis MJ. Lessons in precision oncology from neoadjuvant endocrine therapy trials in ER+ breast cancer. *Breast.* 2017;34:5104–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.039>.
17. Arima N, Nishimura R, Osako T, Okumura Y, Nakano M, Fujisue M, et al. Ki-67 index value and progesterone receptor status can predict prognosis and suitable treatment in node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-positive and HER2-negative tumors. *Oncol Lett.* 2018;616–22, <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2018.9633>.
18. 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;35:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4406>.
19. Goncalves R, DeSchryver K, Ma C, Tao Y, Hoog J, Cheang M, et al. Development of a Ki-67-based clinical trial assay for neoadjuvant endocrine therapy response monitoring in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:355–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4329-y>.
20. Iwamoto T, Katagiri T, Niikura N, Miyoshi Y, Kochi M, Nogami T, et al. Immunohistochemical Ki67 after short-term hormone therapy identifies low-risk breast cancers as reliably as genomic markers. *Oncotarget.* 2017;8:26122–8, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15385>.
21. Selli C, Dixon JM, Sims AH. Accurate prediction of response to endocrine therapy in breast cancer patients: Current and future biomarkers. *Breast Cancer Res.* 2016;18:1–10, <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-016-0779-0>.
22. Cottu P, d'Hondt V, Dureau S, Lerebours F, Desmoulin I, Heudel PE, et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:2334–40, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/ndy448>.
23. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:2630–7, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.18.8391>.
24. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): A randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:25–35, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3).
25. Selli C, Sims AH. Neoadjuvant therapy for breast cancer as a model for translational research. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 2019;13:1–L17, <http://dx.doi.org/10.1177/1178223419829072>.
26. Cottu PH. Les traitements médicaux néoadjuvants des cancers du sein luminaux en 2016. *Bull Cancer.* 2017;104:69–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.09.021>.
27. 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;17:327–34, <http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2017.1301208>.
28. Ueno T, Saji S, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H, et al. Impact of clinical response to neoadjuvant endocrine therapy on patient outcomes: A follow-up study of JFMC34-0601 multicentre prospective neoadjuvant endocrine trial. *ESMO Open.* 2018;3:e000314, <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000314>.
29. Rastelli F, Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. *Tumori.* 2008;94:370–83, <http://dx.doi.org/10.1700/363.4228>.
30. Klintman M, Dowsett M. Early surrogate markers of treatment activity: Where are we now? *J Natl Cancer Inst - Monogr.* 2015;2015:24–8, <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgv002>.
31. Van Dam PA, van Dam VCN, Altintas S, Papadimitriou K, Rolfo C, Trinh XB. Neoadjuvant endocrine treatment in early breast cancer: An overlooked alternative? *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:333–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.10.015>.
32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version

- 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
33. Takeda K, Kanao S, Okada T, Ueno T, Toi M, Ishiguro H, et al. MRI evaluation of residual tumor size after neoadjuvant endocrine therapy vs. neoadjuvant chemotherapy. Eur J Radiol. 2012;81:2148–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.05.013>.
34. 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;24:1010–4, <http://dx.doi.org/10.1111/tbj.13101>.
35. Fowler AM, Linden HM. Functional estrogen receptor imaging before neoadjuvant therapy for primary breast cancer. J Nucl Med. 2016;58:560–2, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.116.183533>.
36. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): A double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:345–52, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70373-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70373-4).
37. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol. 2005;23:5108–16, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.005>.
38. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, et al. 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;11:951–8, 11/2/951S.
39. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: The P024 trial. Breast Cancer Res Treat. 2007;105 1 Suppl:33–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9701-x>.
40. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, 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 int. J Clin Oncol. 2011;29:2342–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6950>.
41. Matikas A, Foukakis T, Michalakis I, Georgoulas V. Implementing neoadjuvant endocrine strategies in ER-positive HER2-negative breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2017;17:319–26, <http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2017.1288105>.
42. Mamounas EP, Russell CA, Lau A, Turner MP, Albain KS. Clinical relevance of the 21-gene Recurrence Score® assay in treatment decisions for patients with node-positive breast cancer in the genomic era. npj Breast Cancer. 2018;4, <http://dx.doi.org/10.1038/s41523-018-0082-6>.
43. Dunbier AK, Ghazoui Z, Anderson H, Salter J, Nerurkar A, Osin P, et al. Molecular profiling of aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast tumors identifies immune-related correlates of resistance. Clin Cancer Res. 2013;19:2775–86, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1000>.
44. Guerrero-Zotano AL, Arteaga CL. Neoadjuvant trials in ER+ breast cancer: A tool for acceleration of drug development and discovery. Cancer Discov. 2017;7:561–74, <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0228>.