



**Universitat Autònoma de Barcelona**

Departamento de Medicina

**HORMONOTERAPIA PRIMARIA EN MUJERES AÑOSAS CON  
CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO HORMONOSENSIBLE**

Trabajo de Investigación

Convocatoria Junio 2012

Autor: **Vanesa Quiroga García**

Directores: Rafael Rosell Costa y Mireia Margelí Vila



**CERTIFICAT DELS DIRECTORS**  
**TREBALL DE RECERCA**

La Dra. Mireia Margelí Vila y el Dr. Rafael Rosell Costa, *Professor Associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, i cap de Servei d'Oncologia Mèdica de L'institut Català d'Oncologia (Hospital Universitari Germans Trias i Pujol),*

*FAN CONSTAR,*

*que el treball titulat " HORMONOTERAPIA PRIMARIA EN MUJERES AÑOSAS CON CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO HORMONOSENSIBLE" ha estat realitzat sota la nostra direcció pel llicenciat Vanesa Quiroga García, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2011-2012), a la convocatòria de juny.*

Dr. Rafael Rosell

Dra. Mireia Margelí

*Barcelona, a 15 de Maig de 2012*



## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	4
<b>RESUM</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
Incidencia y Mortalidad .....	6
Estadaje y Clasificación .....	6
Tratamiento neoadyuvante o primario. Quimioterapia .....	8
Tratamiento neoadyuvante o primario. Hormonoterapia.....	9
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	15
Pacientes .....	15
Análisis inmunohistoquímico.....	15
Análisis estadístico.....	16
<b>RESULTADOS</b> .....	17
Características de las pacientes.....	17
Respuesta, TTP y SG.....	19
TTP y SG en función de cirugía.....	22
<b>DISCUSIÓN</b> .....	25
<b>CONCLUSIONES</b> .....	28
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	29

## RESUMEN

Introducción: El cáncer de mama es el tumor más frecuente en el sexo femenino. La hormonoterapia primaria está indicada en el cáncer de mama localizado hormonosensible. Material y métodos: Se revisaron de forma retrospectiva 33 casos de pacientes mayores de 65 años diagnosticadas de cáncer de mama localizado tributarias de hormonoterapia primaria tras ser evaluadas en la Unidad Funcional de Mama del centro. Se evaluó el estado de los receptores hormonales y HER2 mediante técnicas de inmunohistoquímica y en caso de positividad para HER2 (score +2,+3) se realizó FISH. Tras el tratamiento hormonal las pacientes candidatas a cirugía fueron intervenidas mediante tumorectomía o mastectomía con vaciamiento axilar ganglionar; las pacientes consideradas inoperables continuaron el tratamiento hormonal. Se evaluó la respuesta, el tiempo a la progresión y la supervivencia global de las pacientes, así como el impacto del tratamiento quirúrgico en estos resultados. Resultados: Un 63.6% de las pacientes presentó respuesta objetiva clínica (9.1% completa y 54.5% parcial), la mediana del tiempo a la progresión fue de 94 meses y la supervivencia global media de 123 meses, no alcanzándose la mediana. No se detectaron diferencias en la supervivencia en función de si las pacientes habían sido intervenidas o no. Conclusiones: La hormonoterapia primaria en pacientes de edad avanzada y alta expresión de receptores hormonales es un tratamiento efectivo y seguro. Asimismo la opción de tratamiento hormonal primario en pacientes inoperables es una opción segura que nos proporciona un control de la enfermedad durante largos periodos de tiempo.

## RESUM

Introducció: El càncer de mama és el tumor més freqüent en el sexe femení. La hormonoteràpia primària està indicada en el càncer de mama localitzat hormonosensible.

Material i mètodes: Es van revisar de forma retrospectiva 33 casos de pacients d'edat superior a 65 anys diagnosticades de càncer de mama localitzat, que es van considerar tributaries d' hormonoteràpia primària després de ser avaluades a la Unitat Funcional de Mama del centre. Es va avaluar l'estat dels receptors hormonals i HER2 mitjançant tècniques d' immunohistoquímica i en cas de positivitat per a HER2 (score +2,+3) es va realitzar FISH. Després del tractament hormonal les pacients candidates a cirurgia varen ser intervingudes mitjançant tumorectomia o mastectomia amb buidament axil·lar ganglionar; les pacients considerades inoperables van continuar el tractament hormonal. Es va avaluar la resposta, el temps a la progressió i la supervivència global de les pacients, així como l'impacte del tractament quirúrgic en els resultats. Resultats: Un 63.6% de les pacients van presentar resposta objectiva clínica (9.1% complerta i 54.5% parcial), la mitjana del temps a la progressió va ser de 94 mesos i la supervivència global mitja de 123 mesos, sense assolir-se la mitjana. No es van detectar diferències en la supervivència en funció de si les pacients havien estat intervingudes o no. Conclusions: La hormonoteràpia primària en pacients grans i alta expressió de receptors hormonals és un tractament efectiu i segur. Tanmateix la opció de tractament hormonal primari en pacients inoperables és una opció segura que ens proporciona un control de la malaltia durant llargs períodes de temps.

## **INTRODUCCIÓN**

### **INCIDENCIA Y MORTALIDAD**

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en el sexo femenino, con una incidencia de 1 millón de casos nuevos al año [1]. En los países de la UE, la probabilidad de que una mujer antes de los 75 años desarrolle un cáncer de mama es del 8% [2].

La incidencia del cáncer de mama incrementa con la edad. Un tercio de los diagnósticos son en mujeres mayores de 65 años [3]. Las pacientes añosas, pese a no presentar tumores biológicamente más agresivos, suelen debutar con tumores de mayor tamaño. Las causas de que esto ocurra se han relacionado con la falta de consulta de las pacientes a sus médicos y la falta de participación en los programas de cribado [4].

En la población española, se diagnostican cada año unos 16.000 casos nuevos y mueren por esta causa 6.000 mujeres. En Cataluña la incidencia ha aumentado un 2.2% anual en los últimos años [5]. El incremento de la incidencia en nuestro medio se ha relacionado con la implantación generalizada de los programas de cribado mamográfico, así como al envejecimiento de la población femenina. También existen otros factores, de causa hormonal como son: el uso de tratamiento hormonal sustitutivo, la obesidad, la menor actividad física, la aparición de menarquia a edades más tempranas, el retraso en la edad del primer hijo, la reducción del número de hijos, etc. [4].

Las tasas de mortalidad, por el contrario, muestran una disminución anual de un 2% [6]. Dicha reducción se considera secundaria a las mejoras en el diagnóstico precoz del cáncer de mama y en las mejoras del tratamiento de la enfermedad.

### **ESTADIAJE Y CLASIFICACIÓN**

La clasificación del cáncer de mama tradicionalmente se ha basado en su estadificación anatómica (TNM) y en sus características histológicas (tipo histológico, grado de diferenciación, expresión de receptores hormonales y HER2). Actualmente el

perfeccionamiento de las técnicas de microarrays y la biología molecular ha permitido demostrar que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea. Se han establecido cuatro subgrupos moleculares definidos por sus características genéticas. Asimismo se ha intentado definir una correlación mediante técnicas inmunohistoquímicas según estos subgrupos definidos genéticamente, pudiéndose así clasificar en: Luminal A caracterizado por alta expresión de receptores hormonales, negatividad para HER2 y baja proliferación celular (Ki67 bajo); Luminal B similar al Luminal A por la alta expresividad de receptores hormonal, negatividad para HER2 pero con una alta proliferación celular (Ki67 elevado); HER2 caracterizado por la negatividad para receptores hormonales y positividad para HER2; y basal-like caracterizado por la negatividad de expresión de receptores hormonales y HER2. Recientemente se ha descrito otro subtipo: Claudin low que generalmente presenta también negatividad para HER2 y receptores hormonales. Esta clasificación tiene un valor pronóstico, pero también un valor predictivo de respuesta al tratamiento; en el caso de los tumores Luminales A de la respuesta a la hormonoterapia y en los tumores HER2 y triple negativo de la respuesta a la quimioterapia [7]. Esta clasificación ha llevado a seleccionar y modificar los diferentes tratamientos.

En nuestro medio, y gracias a la implantación de campañas de cribado poblacional, alrededor del 75% de las pacientes se diagnostican en estadios iniciales (I, II), y sólo representan un 15% las pacientes que se diagnostican con estadios III. Se estima que la supervivencia global de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama a los 5 años es de un 79% [8].

Así, de forma abreviada y utilizando las técnicas de inmunohistoquímica; existen dos dianas terapéuticas específicas que permiten predecir la respuesta al tratamiento: la presencia de receptores hormonales de estrógenos y progesterona (cuya positividad se asocia a respuesta al tratamiento hormonal) y el receptor HER2 (cuya positividad se asocia a la respuesta a tratamientos antiHER2). Por lo tanto, es esencial el conocimiento de estos receptores previo a cualquier tratamiento del cáncer de mama.

El 60-70% de los cánceres de mama expresan receptores de estrógeno (RE) o progesterona (RP). El estado del RE positivo en el cáncer de mama es un factor predictivo



importante de la respuesta al tratamiento endocrino, el cual inhibe la activación de dicho receptor. El RP está regulado por el RE y su expresión también puede predecir la respuesta al tratamiento hormonal dirigido [9].

### **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE O PRIMARIO. QUIMIOTERAPIA**

El cáncer de mama no metastásico, es decir localizado (estadios I, II y III) puede ser tratado de dos maneras: cirugía seguido de tratamiento complementario (quimioterapia y/o radioterapia y/o hormonoterapia) o con la secuencia inversa: tratamiento sistémico primario (quimioterapia u hormonoterapia) seguido de cirugía. No existen diferencias en la supervivencia de las pacientes en cuanto a las dos estrategias terapéuticas [10]. La elección de una estrategia u otra vendrá determinada por la decisión tomada en la Unidad funcional del centro en función de diferentes factores: posibilidad de un tratamiento conservador o no, deseos de la paciente, estado de los receptores hormonales y de HER2, de si el tumor es multicéntrico o multifocal, etc.

El tratamiento neoadyuvante (o también llamado primario o de inducción) es aquel que se administra antes de cualquier tratamiento local, ya sea cirugía o radioterapia. En los inicios del tratamiento neoadyuvante el objetivo del mismo era que los tumores localmente avanzados irresecables, tras el tratamiento primario pudieran ser resecables [11]. Con la aparición de tratamientos más eficaces se ha incrementado el uso del tratamiento neoadyuvante para aumentar la posibilidad de cirugías conservadoras.

La terapia neoadyuvante tiene por tanto dos finalidades principales. En primer lugar, en casos de enfermedad irresecable, poder conseguir una cirugía tras el tratamiento primario. Y, en segundo lugar, en casos de enfermedad operable pero que se requiere de una mastectomía, poder incrementar las posibilidades de una cirugía conservadora. Además el tratamiento neoadyuvante nos ofrece dos ventajas. La primera es poder evaluar nuevos fármacos y nuevos esquemas de tratamiento y poder así observar *in vivo* la sensibilidad del tumor durante la administración del tratamiento. La segunda ventaja es poder obtener una respuesta completa tras el tratamiento neoadyuvante, es decir, la confirmación de una respuesta completa patológica.

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos con quimioterapia primaria han demostrado que las pacientes que obtienen respuestas completas patológicas presentan mejor pronóstico a largo plazo. El tratamiento con quimioterapia neoadyuvante estándar se basa en esquemas de antraciclinas y taxanos. Con quimioterapia las tasas de respuestas patológicas oscilan entre un 5-60%. Estas tasas de respuesta se ha visto que varían en función del subtipo molecular, así los tumores triple negativos y HER2 positivos presentan altas tasas de respuesta completa patológica con tratamiento quimioterápico, y por el contrario los tumores Luminales A obtienen tasas que no suelen ser superiores a un 5% [12]. Hasta ahora se había descrito la respuesta patológica completa como un factor pronóstico independiente en el cáncer de mama. Estudios recientes confirman que los tumores con receptores hormonales positivos (subtipo Luminal), presentan bajas tasas de respuesta completa patológica con quimioterapia, pero este hecho no afecta de forma negativa en la supervivencia de las pacientes. Debido probablemente al gran beneficio de la terapia hormonal en estas pacientes. Por el contrario en el caso de los subtipos moleculares triple negativos y HER2+ sí está establecida la tasa de respuestas completas como un factor pronóstico independiente.

El tratamiento neoadyuvante con quimioterapia no ha demostrado un beneficio en la supervivencia global de las pacientes con respecto al tratamiento adyuvante, pero incrementa el número de pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía conservadora de la mama y por tanto evitar una mastectomía [10]. No hay ningún estudio que evalúe el tratamiento hormonal neoadyuvante frente al adyuvante, probablemente por la complejidad en el diseño del estudio ya que el tratamiento adyuvante hormonal se administra durante 5 años.

### **TRATAMIENTO NEOADYUVANTE O PRIMARIO. HORMONOTERAPIA**

El tratamiento con hormonoterapia primaria es otra estrategia terapéutica utilizada generalmente en mujeres postmenopáusicas con edad superior a los 65 años y con receptores hormonales positivos. Los objetivos del tratamiento hormonal primario son similares a los previamente mencionados en el caso de la quimioterapia neoadyuvante.

Los primeros estudios realizados con hormonoterapia neoadyuvante en cáncer de mama utilizaban como fármaco el Tamoxifeno (un modulador selectivo de los receptores de estrógeno). Posteriormente con la aparición de los inhibidores de la aromatasa que actúan mediante la supresión de la síntesis corporal de estrógenos el Tamoxifeno pasó a un segundo lugar. Esto es debido a que los inhibidores de la aromatasa de tercera generación (Anastrozol, Exemestano y Letrozol) son más eficaces que Tamoxifeno en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante. En comparativa con Tamoxifeno son superiores, mejorando las tasas de respuesta y por tanto las tasas de cirugía conservadora de la mama [13-19].

Inicialmente los estudios que se realizaron con hormonoterapia en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama y expresión de receptores hormonales, comparaban Tamoxifeno sin cirugía frente a cirugía seguida de Tamoxifeno. En los estudios iniciales no se observaron diferencias en la supervivencia global, pero la tasa de recaídas locales fue estadísticamente superior en el brazo de Tamoxifeno sin cirugía [20]. Estudios posteriores, con un seguimiento mayor (de hasta 12 años) objetivaron una diferencia tanto en la tasa de recaídas locales como en las tasas de mortalidad (general y por cáncer de mama) en las pacientes tratadas únicamente con Tamoxifeno [21]. Estos estudios establecieron la importancia de la cirugía en estas pacientes.

Posteriormente se desarrollaron los estudios con Inhibidores de la aromatasa. El estudio P024 comparó el tratamiento hormonal neoadyuvante con Letrozol vs Tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado hormonosensible. Los resultados demostraron superioridad de Letrozol frente a Tamoxifeno en la tasa de respuesta. La respuesta clínica obtenida con Letrozol tras 4 meses de tratamiento fue de 55% vs un 36% con Tamoxifeno, con una diferencia estadísticamente significativa. Esto conllevó a que la tasa de cirugía conservadora fuera estadísticamente superior en el brazo de Letrozol (45% vs 35%). En un análisis posterior, se observó que el subgrupo de pacientes con sobreexpresión de HER2 (15% de las pacientes) presentaban una respuesta superior si eran tratadas con Letrozol [14-16].

En el estudio IMPACT se realizó la comparación de Anastrozol frente a Tamoxifeno frente a la combinación de ambos durante 3 meses en tratamiento neoadyuvante en pacientes postmenopáusicas. Los resultados no mostraron diferencias en la respuesta obtenida tras el tratamiento, pero la tasa de cirugía conservadora fue superior en el brazo de Anastrozol (44% vs 31%). La combinación de ambos fármacos no ofreció beneficio respecto a la monoterapia con Anastrozol. Como en otros estudios con inhibidores de la aromatasa se objetivó que las pacientes con HER2 positivo respondían mejor a Anastrozol (58%) que a Tamoxifeno (22%), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas [18].

En un estudio fase II se evaluó la efectividad de Exemestano durante 6 meses en tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas. Se obtuvo una respuesta clínica de un 61% y patológica completa a nivel axilar y de la mama de tan sólo un 2.3% tras el tratamiento neoadyuvante. En el 55.8% de las pacientes se consiguió una cirugía conservadora tras la hormonoterapia. En este estudio sólo la presencia de RE superior o igual al 90% se asoció estadísticamente de forma significativa a una mejor respuesta radiológica. El resto de características (edad, tamaño tumoral, afectación axilar, índice de Karfnosky) no se relacionaron con la respuesta al tratamiento [13]. Esto pone de manifiesto la importancia de una selección adecuada de las pacientes candidatas a recibir tratamiento hormonal.

Otro estudio comparó el tratamiento neoadyuvante con Exemestano vs Tamoxifeno durante tres meses, en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama (T1-4N1-2M0). Tanto la respuesta clínica como la tasa de cirugía conservadora fueron superiores en el brazo de Exemestano vs Tamoxifeno, siendo de 76.3% vs un 40% y un 36.8% vs 20% respectivamente [19].

Tras la realización de los estudios previamente mencionados, se estableció que el tratamiento hormonal primario más efectivo era un inhibidor de la aromatasa. Posteriormente, con el objetivo de demostrar la superioridad de uno de los inhibidores de la aromatasa, se diseñó un estudio Fase II-III [17] en que se comparaban directamente los tres fármacos (Exemestano vs Anastrozol vs Letrozol) en pacientes con cáncer de

mama estadios II-III con expresión de receptores hormonales. El tratamiento se mantuvo durante tres meses previos a la cirugía. Las tasas de respuesta fueron de 60.5% en el brazo de Exemestano, 70.9% en el brazo de Letrozol y 66.7% en el de Anastrozol. A pesar de la mayor respuesta en el brazo de Letrozol, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre los tres grupos.

Otra tercera estrategia de tratamiento hormonal es la administración de un antagonista del receptor estrogénico (Fulvestrant), que, a diferencia de Tamoxifeno, no tiene actividad agonista. A pesar de que no se suele utilizar en la práctica clínica, se han publicado recientemente los resultados de un estudio fase II que comparaba diferentes dosis de Fulvestrant ( 250mg vs 500mg) en tratamiento neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado postmenopáusicas y RE positivos. Tras 4 meses de tratamiento la tasa de respuesta fue de un 22.9% y de 20.6% en el grupo de Fulvestrant 500mg y 250mg respectivamente. Asimismo este estudio también evaluaba el efecto del tratamiento neoadyuvante sobre los diferentes biomarcadores (como son Ki67, la expresión de RE, etc.) siendo también superior en el grupo de Fulvestrant a dosis elevadas [22].

Los resultados en las tasas de respuesta completa patológica tras el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia u hormonoterapia en general son superiores en el grupo de pacientes tratadas con quimioterapia que en el grupo tratado con hormonoterapia [23, 24]. Esto es debido a que los tumores RE negativos presentan mayor sensibilidad a la quimioterapia que los RE positivos, con tasas de respuesta superiores (22.8% vs 6.2%) [25, 26]. Sin embargo, podría especularse que las pacientes muy hormonosensibles podrían beneficiarse más del tratamiento hormonal primario que de la quimioterapia.

Existen estudios contradictorios sobre la mejor estrategia terapéutica en pacientes con alta expresión de receptores hormonales. En un estudio fase II realizado en pacientes con cáncer de mama RE positivos estadios IIA-IIIB se comparó directamente el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (Doxorrubicina y Paclitaxel) vs hormonoterapia (Anastrozol o Exemestano) durante 3 meses. La respuesta clínica fue de 64% en ambos

brazos. La tasa de respuestas patológicas completas fue similar en ambos grupos (3% vs 6%). Las tasas de cirugía conservadora de la mama fueron ligeramente superiores en el brazo de hormonoterapia (33% vs 24%). Por tanto no hubo diferencias estadísticamente significativas, pudiéndose considerar el tratamiento hormonal como una opción válida para este subgrupo de pacientes. Además, el tratamiento hormonal fue mejor tolerado que la quimioterapia ya que los efectos secundarios más frecuentes fueron astenia, sofocos, artralgias y sequedad vaginal, mientras que en el grupo de quimioterapia hubo toxicidades grado III y IV como neutropenia febril, alopecia, cardiotoxicidad y neuropatía [27].

Siguiendo esta línea, se realizó otro estudio, también fase II en pacientes con cáncer de mama subtipo Luminal que comparó la quimioterapia vs la hormonoterapia neoadyuvante. Las pacientes recibieron quimioterapia (Epirrubicina + Ciclofosfamida x 4 ciclos seguido de Docetaxel x 4 ciclos) vs hormonoterapia ( Exemestano x 24 semanas). La respuesta clínica fue de 66% en el brazo de la quimioterapia vs 48% en el de la hormonoterapia siendo la diferencia estadísticamente significativa. Las tasas de respuesta completa patológica fueron de 13% y 6% en el brazo de quimioterapia y hormonoterapia respectivamente; diferencias que no fueron estadísticamente significativas. El estudio concluye que la clasificación según el subtipo, en este caso Luminal, no es suficiente para definir a las pacientes que no se benefician de la quimioterapia [28]. En este estudio los resultados obtenidos quizás puedan explicarse porque mezclaban tumores Luminal A y B. A pesar de estos resultados, y como hemos comentado anteriormente, no está definida la mejor estrategia terapéutica en estas pacientes.

Respecto al tiempo de duración del tratamiento hormonal neoadyuvante o primario queda aún por establecerse [29]. Se ha observado que tratamientos prolongados pueden incrementar las tasas de respuestas completas patológicas, que, como ya se ha referenciado anteriormente, son infrecuentes en los tumores con receptores hormonales positivos [30]. Algunos estudios sugieren que la respuesta máxima se obtiene en los primeros 3-4 meses de tratamiento [31, 32]. Asimismo se ha demostrado que incrementar el tratamiento más allá de 3-4 meses incrementa la reducción del volumen tumoral, con mejoría de la tasa de respuesta clínica de un 57% a los 4 meses hasta un

90% a los 8 meses previos a la cirugía [33]. Las recomendaciones actuales establecen una duración superior o igual a 6 meses.

El tratamiento para el cáncer de mama en pacientes ancianas se ve dificultado en muchos casos por las comorbilidades, el posible deterioro cognitivo, la medicación concomitante y en algunos casos por aspectos sociales de las pacientes. Estos aspectos se deberán tener en cuenta a la hora de decidir iniciar un tratamiento, personalizando y valorando cada caso en particular [34]. A pesar de que la edad no es una contraindicación para la quimioterapia, la radioterapia o la cirugía, sabemos que las comorbilidades de estos tratamientos se incrementan con la edad [35].

Los estudios previamente mencionados demuestran una seguridad y eficacia en el tratamiento con hormonoterapia primaria en pacientes con cáncer de mama en caso de ser hormonosensibles. Por tanto, el tratamiento endocrino es seguro y eficaz, siendo apropiado para pacientes de edad avanzada que podrían beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante bien tolerado [36]. En el caso de pacientes postmenopáusicas mayores de 65 años con alta expresión de receptores hormonales y HER2 negativo, el tratamiento hormonal primario es una buena opción, que incluso puede evitar la cirugía en pacientes seleccionadas en caso de alta comorbilidad.

Con este objetivo analizamos de forma retrospectiva una serie de 33 pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama localizado con receptores de estrógenos positivos, tratadas con hormonoterapia primaria. Se evaluó la respuesta clínica a dicho tratamiento, el tiempo a la progresión y la supervivencia. También se evaluó si el tratamiento quirúrgico o no de las pacientes suponía una mejoría en el tiempo a la progresión y en la supervivencia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### PACIENTES

Se recogieron y analizaron de forma retrospectiva los datos de 33 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama localizado resecable o no, que se consideraron, tras ser evaluadas en la Unidad Funcional de Mama de nuestro centro, candidatas a recibir tratamiento primario con hormonoterapia. Las pacientes fueron diagnosticadas entre los años 2000 y 2010. Las pacientes candidatas eran mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años, diagnosticadas de cáncer de mama localizado con RE positivos. Previo al inicio del tratamiento, firmaron un consentimiento informado. Las pacientes iniciaron tratamiento hormonal con un inhibidor de la aromatasas, a no ser que éste estuviera contraindicado. Recibieron el tratamiento un mínimo de 6 meses. Después de completar el tratamiento primario se evaluaba la respuesta clínica según los parámetros obtenidos mediante la exploración física; y radiológica mediante una mamografía según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*); así como la posibilidad de realizarse una cirugía (conservadora o no) mediante la decisión tomada en la Unidad funcional de mama del centro. La respuesta patológica se evaluó según los criterios de *Miller and Payne* [37]. Aquellas pacientes que no cumplían criterios de operabilidad proseguían con el tratamiento hormonal. Tras la cirugía las pacientes recibían tratamiento con radioterapia si estaba indicada según el protocolo del centro y completaban 5 años de tratamiento hormonal. Las pacientes que durante el seguimiento presentaron recaídas de la neoplasia fueron tratadas según el criterio del oncólogo médico, pudiendo recibir tanto hormonoterapia como quimioterapia y/o la mejor terapia de soporte. Se realizó el seguimiento de las pacientes hasta diciembre de 2011.

### ANÁLISIS INMUNOHISTOQUÍMICO

Se revisaron las biopsias realizadas al diagnóstico y se confirmó mediante técnicas de inmunohistoquímica la expresión del Receptor de estrógeno (RE) y de progesterona (RP), considerándose como hormonosensible sólo si la positividad nuclear estaba presente en más de un 5% de las células neoplásicas.



La determinación de HER2 se realizó siguiendo los criterios establecidos por la SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica) y SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) para la interpretación del Herceptest [38]. La inmunoreacción se consideró fuertemente positiva (3+) si presentaban una tinción de la membrana completa e intensa en más del 30% de las células; y débilmente positiva (2+) si presentaban una tinción completa de membrana, débil o moderada, en más del 10% de las células o tinción completa e intensa en 10-30% de las células. El resto de casos se consideró negativo (1+, 0). En los casos en que se objetivó inmunopositividad para HER2 (2+,3+) se realizó la técnica FISH (Hibridación "in situ" Fluorescente) para evaluar el número de copias del gen de HER2 en el núcleo celular para determinar su amplificación. Se consideró como positivo o amplificado cuando el ratio de señales del gen HER2 frente a señales del cromosoma 17 era mayor de 2,2.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas fueron representadas mediante sus frecuencias absolutas y en porcentajes.

El Tiempo a la Progresión (TTP) fue calculado desde el diagnóstico hasta la progresión de la enfermedad. La Supervivencia Global (SG) fue estimada desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. Tanto el TTP como la SG fueron calculados utilizando la estimación por Kaplan-Meier. El análisis en función de las diferentes variables se realizó utilizando la estimación de Kaplan-Meier y el Long Rank para objetivar diferencias entre los grupos con intervalo de confianza del 95%. Se consideró significación estadística cuando había un valor de  $p < 0.05$ .

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.20 para MAC OS X.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

Todas las pacientes eran mayores de 65 años y la mediana de edad fue de 79 años (rango 68-91), por lo que todas las pacientes eran postmenopáusicas. Al diagnóstico 23 (69,7%) pacientes tenían una edad superior o igual a 75 años. En cuanto al estadio clínico al diagnóstico fue I en 2 (6%) pacientes, estadio II en 15 (45.5%) pacientes y estadio III en 16 (48.5%) pacientes. La histología fue de carcinoma ductal infiltrante en 22 (66.7%) pacientes; carcinoma lobulillar infiltrante en 3 (9.1%) pacientes y mucinoso en 1 (3%) paciente. El grado histológico fue desconocido en un 13 (39%) pacientes. No se pudo determinar en este grupo de pacientes porque sólo se disponía de una punción. En el resto de pacientes en que sí se pudo determinar fue grado I en 3 (9.1%) pacientes, grado II en 12 (36.4%) y grado III en 5 (15.2%). En una paciente (3%) el cáncer de mama fue bilateral al diagnóstico.

Todas las pacientes presentaban positividad para la expresión de receptores de estrógeno, siendo en 32 (97%) pacientes superior al 50% y sólo una paciente presentó positividad del receptor de estrógeno entre 5-49%. La expresión de receptores de progesterona fue más variable, aunque altamente positiva en la mayoría de los casos: 50-100% en 16 (48.5%) pacientes, entre 20-49% en 6 (18%) pacientes y entre 0-19% en 11 (33.3%) pacientes. La determinación de HER2 resultó negativa en todas las pacientes en las que se pudo evaluar (30 pacientes).

Todas las pacientes recibieron tratamiento hormonal primario, siendo en 32 (97%) un inhibidor de la aromatasa y en una Tamoxifeno. Dentro del grupo de pacientes tratadas con inhibidor de la aromatasa, Letrozol fue el más utilizado, administrándose en 26 (78.7%) pacientes. El resto de fármacos utilizados fueron: Anastrozol en 1 (3%) paciente y Exemestano en 5 (15.1%) pacientes. La mediana de duración del tratamiento hormonal fue de 7.4 meses (rango 6.2-52) (tabla 1).

Tabla 1. Características de las Pacientes

Características Pacientes		N= 33
Edad, mediana (rango)		79 (68-91)
Edad < 75		10 (30.3%)
Edad >= 75		23 (69.7%)
Estadio Clínico		
I		2 (6%)
II		15 (45.5%)
III		16 (48.5%)
Histología		
Carcinoma		7 (21.2%)
Carcinoma ductal infiltrante		22 (66.7%)
Carcinoma lobulillar infiltrante		3 (9.1%)
Otros (mucinoso)		1 (3%)
Grado histológico		
Desconocido		13 (39.4%)
I		3 (9.1%)
II		12 (36.4%)
III		5 (15.2%)
Receptor Estrógeno		
10-49%		1 (3%)
50-100%		32 (97%)
Receptor Progesterona		
0-19%		11 (33.3%)
20-49%		6 (18.2%)
50-100%		16 (48.5%)
HER2		
Negativo		30 (92%)
Positivo		0 (0%)
Desconocido		3 (9%)
Tratamiento hormonal primario		
Letrozol		26 (78.7%)
Anastrozol		1 (3%)
Exemestano		5 (15.1%)
Tamoxifeno		1 (3%)
Duración tratamiento primario (meses), mediana		7.4 (rango 6.2-52)
Estadio Patológico		
I		4 (19%)
II		7 (33.3%)
III		10 (47.7%)
Neoplasia de mama bilateral		
No		32 (97%)
Si		1 (3%)

Tras finalizar el tratamiento primario, y de acuerdo con la decisión del comité de mama, 21 (63.6%) pacientes fueron sometidas a cirugía, mientras que en las 12 (36.4%) pacientes restantes no se realizó cirugía debido a las comorbilidades de las pacientes que

conllevaran un alto riesgo quirúrgico y/ o la negativa de las pacientes a someterse a la cirugía. En el caso de que se realizara una cirugía, esta fue una mastectomía en 15 (71.5%) pacientes y una tumorectomía en 6 (28.5%) pacientes. Sólo a una de las pacientes intervenidas no se le realizó un vaciamiento axilar (tabla 2). Tras la cirugía 4 (19%) pacientes presentaron un estadio I patológico, 7 (33.3%) pacientes un estadio II y 10 (47.7%) pacientes un estadio III ( tabla 1).

**Tabla 2. Cirugía**

Cirugía					
No	12 (36.4%)				
Si	21 (63.6%)	Mastectomía	15 (71.5%)	Con vaciamiento	14 (93,3%)
				Sin vaciamiento	1 (6,7%)
	Tumorectomía	6 (28.5%)	Con vaciamiento	6 (100%)	

Posteriormente a la cirugía, las pacientes recibieron tratamiento hormonal adyuvante durante 5 años. Asimismo, si estaba indicado según el protocolo del centro, las pacientes recibían tratamiento con radioterapia. Sólo una paciente recibió además tratamiento con quimioterapia previa a la hormonoterapia adyuvante.

Las pacientes a las que no se les realizó cirugía continuaron la hormonoterapia hasta progresión, toxicidad o muerte.

### **RESPUESTA, TTP Y SG**

La respuesta clínica, evaluada por exploración física según los criterios RECIST, se evaluó en las pacientes tras completar el tratamiento primario hormonal. Se obtuvo una respuesta completa en 3 (9%) pacientes, una respuesta parcial en 18 (54.6%) pacientes y una estabilización de la enfermedad en 7 (21.2%) pacientes; con un beneficio clínico del 84.8%. Por el contrario, y a pesar de recibir el tratamiento hormonal primario, 5 (15%) pacientes presentaron progresión local durante el tratamiento (tabla 3).

**Tabla 3. Respuesta Clínica**

Respuesta clínica N=33	
Respuesta Completa (RC)	3 (9.1%)
Respuesta Parcial (RP)	18 (54.6%)
Enfermedad Estable (EE)	7 (21.2%)
Progresión Enfermedad (PE)	5 (15.1%)

Valoración de la respuesta clínica según criterios RECIST. RC: desaparición de todas las lesiones. RP: reducción de al menos un 30%. PE: incremento de al menos un 20% . EE: ni la suficiente reducción para considerarse RP ni el suficiente incremento para calificarlo de PE.

La respuesta patológica local fue evaluada según los criterios de *Miller and Payne*. Ninguna paciente presentó una respuesta completa patológica (G5). Tampoco se observó en ninguna paciente una respuesta G4. En 5 (23.8%) pacientes la respuesta fue G3, en 5 (23.8%) fue G2 y en 11 (52.4%) pacientes fue G1 ( tabla 4).

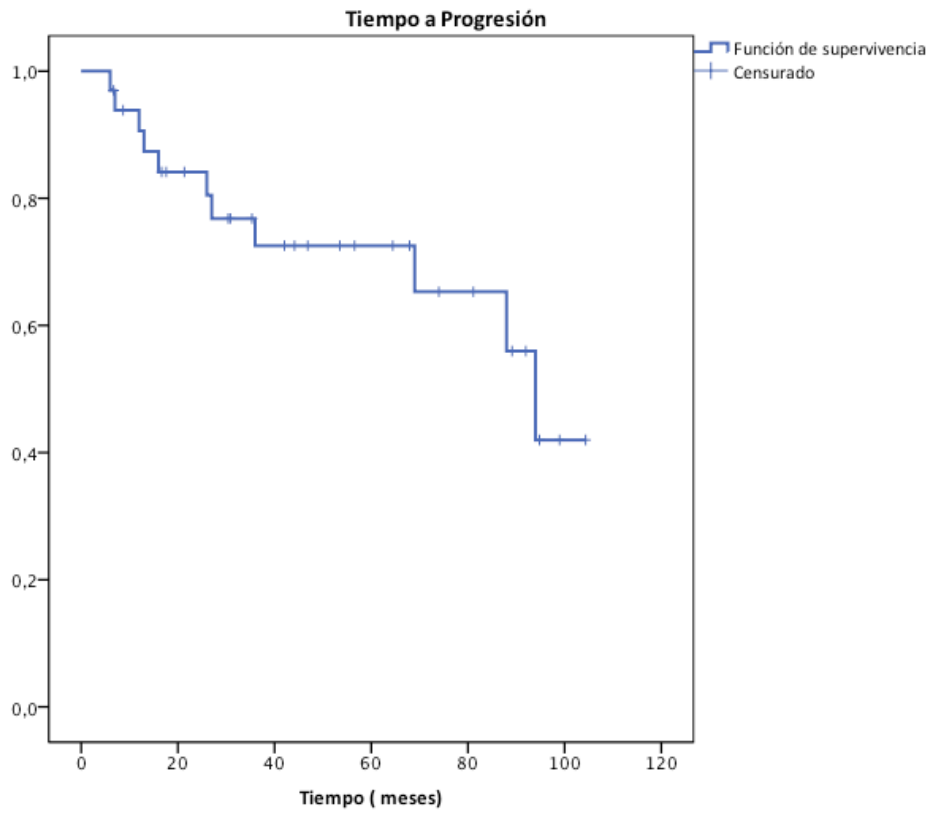
**Tabla 4. Respuesta Patológica**

Respuesta Patológica Local N=21	
G5	0 (0%)
G4	0 (0%)
G3	5 (23.8%)
G2	5 (23.8%)
G1	11 (52.4%)

Valoración de la respuesta patológica según los criterios de *Miller and Payne*. Respuesta Local: G5: ausencia de tumor residual invasivo; G4: marcada desaparición de células tumorales invasivas, con sólo presencia de focos microscópicos de carcinoma invasivo. G3: reducción marcada de la celularidad tumoral invasiva, entre un 30% y un 90% de la masa tumoral. G2: reducción discreta de celularidad invasiva de <30% de la masa tumoral. G1: mínimos cambios celulares, sin reducción significativa de celularidad invasiva.

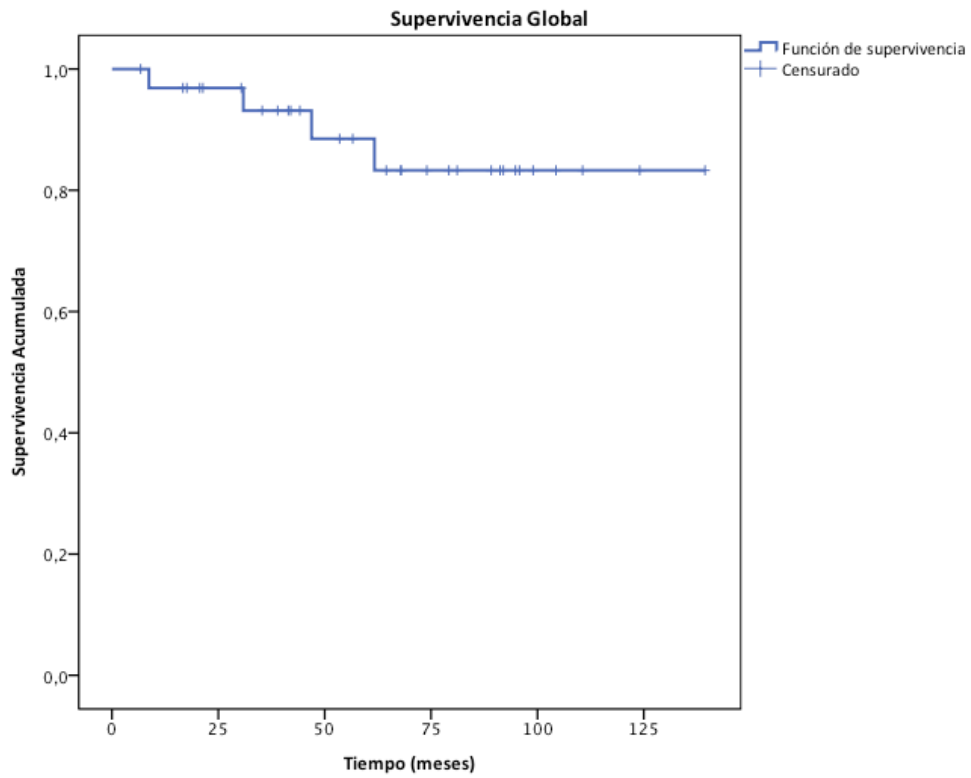
El seguimiento medio de las pacientes fue de 62 meses (rango 6.7-139.4). El tiempo medio a la progresión fue de 75.36 meses, y la mediana del tiempo a la progresión fue de 94 meses (figura 1). La Supervivencia global media fue de 123 meses, no alcanzándose los valores de la mediana de supervivencia, pues al finalizar el estudio más del 50% de las pacientes todavía seguían vivas ( figura 2).

**Figura 1. Tiempo a Progresión**



*Tiempo a Progresión. Mediana (95% CI): 94 meses (81.2-106.8)*

**Figura 2. Supervivencia Global**



*Supervivencia Global. Media (95% CI): 122.89 meses (108.00-137.78); Mediana no alcanzada.*

Durante el seguimiento de las pacientes, 27 (82%) no presentaron recaída a distancia y permanecían libres de enfermedad. Por el contrario, sólo 6 (18%) pacientes presentaron recaída a distancia. Respecto a la localización de la recaída, la afectación ósea fue la más frecuente (29%), seguida de la afectación hepática (21%). Otras localizaciones, pero menos frecuentes fueron: pleural (14%), ganglionar (14%), pulmonar (7%), peritoneal (7%) y en forma de linfangitis carcinomatosa pulmonar (7%) (tabla 5).

**Tabla 5. Recaídas a distancia**

Localización de las recaídas a distancia	
Ósea	4 (29%)
Hepática	3 (21%)
Ganglionar	2 (14%)
Pleural	2 (14%)
Pulmonar	1 (7%)
Peritoneal	1 (7%)
Linfangitis carcinomatosa	1 (7%)

En el momento de evaluar a las pacientes ninguna de ellas había fallecido por causa directamente relacionada con el cáncer. Sólo 4 pacientes habían fallecido ( 2 libres de enfermedad y 2 con neoplasia), pero todas ellas por otras etiologías no relacionadas con el cáncer.

### **TTP Y SG EN FUNCIÓN DE CIRUGÍA**

Las pacientes intervenidas representaban el 63.6% del grupo de pacientes analizadas. Al evaluar el tiempo a la progresión en función de si las pacientes habían sido o no intervenidas, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas, siendo la mediana de TTP de 94 meses y de 69 meses en el subgrupo de pacientes intervenidas y no intervenidas respectivamente ( figura 3; tabla 6).

Figura 3. Tiempo a Progresión en función de Cirugía

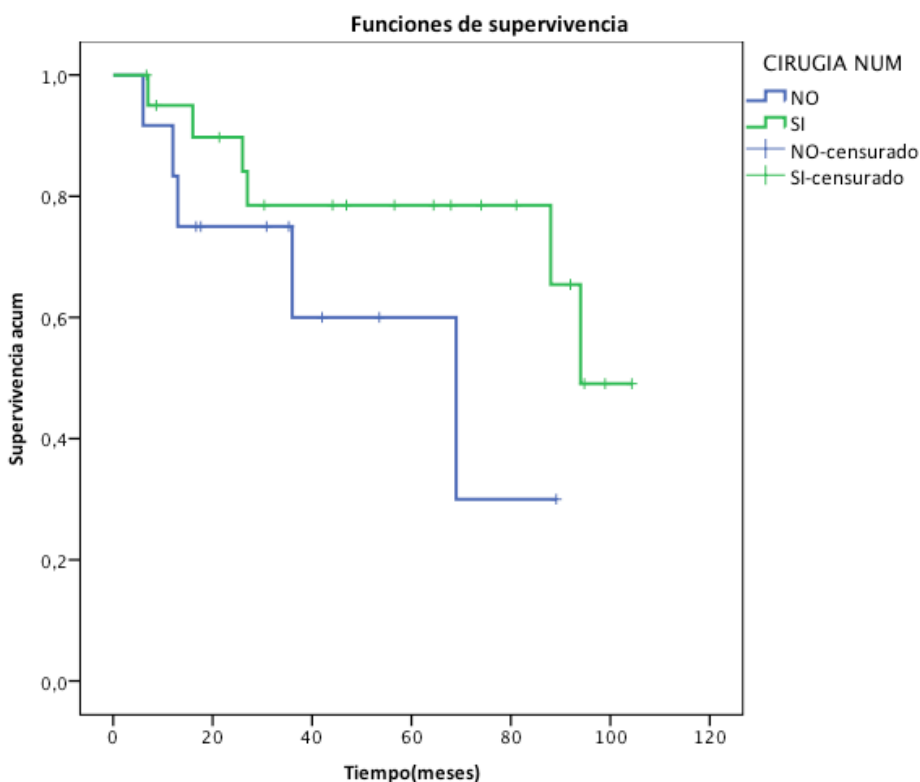


Tabla 6. Medias y Medianas del tiempo a Progresión en función de Cirugía

	Media			Mediana		
		Intervalo confianza al 95%			Intervalo confianza al 95%	
<b>CIRUGÍA</b>	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior
No	55.42	35.01	75.82	69.00	19.84	118.16
SI	82.24	66.62	87.86	94.00	*	*
Global	75.36	61.55	89.12	94.00	81.2	106.82

Comparaciones Globales: Log Rank Sig. p: 0,170

\* no alcanzada

La supervivencia global media en el grupo de pacientes intervenidas fue de 126 meses vs 78 meses en el grupo de pacientes no intervenidas; diferencia que no fue estadísticamente significativa ( figura 4; tabla 7). La mediana de la supervivencia global no se alcanzó en ninguno de los dos casos, pues más del 50% de las pacientes permanecían vivas en el momento de realizar en análisis de los resultados.



Figura 4. Supervivencia Global en función de Cirugía

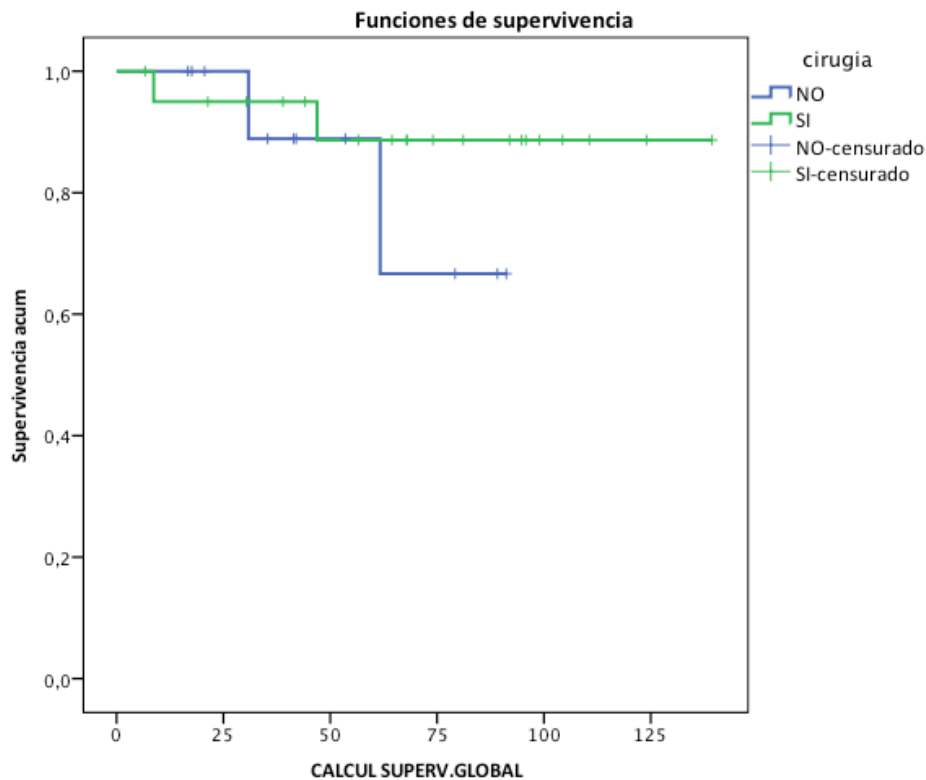


Tabla 7. Medias y Medianas de la supervivencia Global en función de Cirugía

	Media			Mediana*		
		Intervalo confianza al 95%			Intervalo confianza al 95%	
<b>CIRUGÍA</b>	Estimación	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Límite inferior	Límite superior
No	77.94	62.38	93.50	.	.	.
SI	126.97	110.71	143.23	.	.	.
Global	122.89	108.00	137.77	.	.	.

Comparaciones Globales: Log Rank Sig. p: 0,383

\*mediana no alcanzada

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una entidad heterogénea, en la que no todos los subtipos se comportan y evolucionan de la misma manera. En las pacientes de edad avanzada el tratamiento con quimioterapia no siempre es una buena opción terapéutica, puesto que la mayoría presentan otras comorbilidades [34]. A pesar de que la edad no es una contraindicación para administrar quimioterapia, los efectos secundarios y el riesgo de complicaciones directamente relacionadas con el tratamiento son las causas que nos llevan, en la mayoría de los casos, a no administrarla.

El tratamiento hormonal es una opción eficaz y segura en aquellas pacientes cuya expresión de receptores hormonales es alta. La elevada expresión de receptores hormonales condiciona una alta sensibilidad al tratamiento hormonal, y según algunos autores, respuestas comparables a las obtenidas con quimioterapia neoadyuvante en grupos seleccionados de pacientes [27]. Asimismo se ha correlacionado la alta expresión de receptores hormonales con un crecimiento lento del carcinoma mamario [39].

La incidencia del cáncer de mama incrementa con la edad [3], siendo frecuente que en pacientes añosas se diagnostiquen tumores con estadios más avanzados. Este hecho se explica por la no inclusión de estas pacientes en programas de cribado poblacional y por la falta de consulta de las mismas a su médico [4]. Asimismo, las mujeres añosas presentan frecuentemente tumores más hormonosensibles. En nuestro grupo de pacientes la mediana de edad fue de 79 años y el estadio al diagnóstico fue III en un 48.5% y II en un 45.5% de las pacientes, en consonancia con el mayor retraso diagnóstico en este grupo de edad. Además en un 98% de los casos se objetivó una muy alta expresión de receptores hormonales (entre 50-100%). El hecho de que sólo una paciente no presentara positividad de la expresión de receptores de estrógeno > 50% es el motivo por el que no se ha realizado el análisis de los resultados en función del diferente grado de expresión de receptores hormonales.

En el momento que se decidió iniciar el tratamiento hormonal primario en la gran mayoría de las pacientes se desconocía el estado del HER2, pues no estaba establecida su

determinación. Fue a posteriori, al realizar la revisión, que se determinó el mismo. Como hemos observado, en las 30 pacientes que se pudo analizar, fue negativo. El hecho de que presenten este perfil con negatividad para HER2 y alta expresión de receptores de estrógeno justifica los excelentes resultados en cuanto al tiempo a la progresión y a la supervivencia global obtenidos; y nos hace reflexionar sobre poblaciones seleccionadas en las que la hormonoterapia constituye la mejor opción de tratamiento.

Respecto al tratamiento hormonal primario recibido en nuestro grupo de pacientes, exceptuando una paciente en la que estaba contraindicado, fue con un inhibidor de la aromatasas, siendo Letrozol el más utilizado (en un 78.7%). Esta decisión se tomó en base a los estudios que demuestran una superioridad de los inhibidores de la aromatasas respecto a Tamoxifeno; siendo Letrozol el que mejores resultados ha obtenido [14-16]. La paciente que presentaba contraindicación para un inhibidor de la aromatasas recibió Tamoxifeno.

Tras recibir el tratamiento hormonal primario se alcanzó una tasa de respuesta clínica del 63.7% ( RC 9.1% + RP 54.6%), siendo ésta concordante a la de los estudios publicados [17, 19]. La tasa de respuesta completa patológica fue del 0%; recordemos que como se ha observado en otros estudios, en este subgrupo de pacientes ( Luminales) es infrecuente que se alcancen respuestas completas patológicas.

Los resultados obtenidos respecto al tiempo a la progresión fueron muy buenos, siendo la mediana de 94 meses. A pesar de las progresiones locales, de que un 36.4% de las pacientes no pudieron ser intervenidas, y de no obtenerse ninguna respuesta completa patológica; sólo 6 pacientes presentaron recaídas a distancia. El lugar más frecuente de la recaída fue a nivel óseo. Esto puede explicarse porque el cáncer de mama hormonosensible presenta afinidad por el tejido óseo para metastatizar; lo que explica que en nuestro subgrupo de pacientes ésta fuera la localización más frecuente.

La supervivencia global de las pacientes fue muy prolongada, siendo la media de 123 meses, sin alcanzarse los valores de la mediana, puesto que al realizar el análisis de los resultados sólo habían fallecido un 12% de las pacientes. A pesar de que un porcentaje

considerable de pacientes no pudo recibir un tratamiento quirúrgico, estas pacientes presentaron una larga supervivencia, siendo la media de 78 meses. En el total de las pacientes, sólo hubo 4 muertes, pero ninguna de ellas relacionada directamente con el cáncer. Este hecho refleja que los tumores hormonossensibles son bien manejables con terapia hormonal.

Al analizar las pacientes en base a si se sometieron a tratamiento quirúrgico, vemos que tanto en el tiempo a progresión como en la supervivencia global no se demostraron diferencias estadísticamente significativas; pero existe una tendencia a ser superior en el subgrupo de pacientes intervenidas. En el estudio comentado anteriormente en que se comparaba Tamoxifeno sin cirugía frente a cirugía seguida de Tamoxifeno no fue hasta el seguimiento a los 12 años que se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de las pacientes [20, 21]. Si tenemos en cuenta que la mediana de edad de las pacientes de nuestro estudio fue de 79 años, y basándonos en los resultados del estudio mencionado, hasta 12 años después no observaríamos diferencias en la supervivencia en los dos subgrupos de pacientes ( intervenidas o no). Además en las pacientes que nosotros hemos analizado, se utilizó un inhibidor de la aromatasa, que sabemos que es superior a Tamoxifeno en esta estrategia terapéutica.

Nuestros resultados, con las limitaciones que supone por el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo y por el número limitado de pacientes, apoyan el uso de hormonoterapia exclusiva en casos de pacientes seleccionadas; como son pacientes añosas, con tumores localmente avanzados, y con alta expresión de receptor de estrógeno. Puesto que en nuestra experiencia no existen diferencias en la supervivencia entre las pacientes sometidas o no a cirugía. Estos resultados requieren de una validación prospectiva de los mismos.

## CONCLUSIONES

El cáncer de mama es una entidad heterogénea compuesta por varios subtipos con características diferentes, tanto clínicas como patológicas y por tanto evoluciones y pronósticos diferentes.

La enfermedad hormonosensible merece un tratamiento específico en el que la hormonoterapia juega un papel fundamental.

En el caso de pacientes con edad avanzada, no siempre es posible administrar quimioterapia. Por otra parte, la quimioterapia no siempre es la mejor opción para los tumores muy hormonosensibles y HER2 negativos.

Según nuestra experiencia, el tratamiento hormonal primario en este subgrupo de pacientes (añosas, con tumores hormonosensibles y HER2 negativo) es efectivo y seguro. A pesar de que estas pacientes no alcancen una respuesta patológica completa e incluso a pesar de que no puedan ser intervenidas quirúrgicamente, la enfermedad tiene una lenta evolución clínica y poca agresividad, consiguiendo una larga supervivencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917.
2. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
4. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women. A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer* 1989; 63: 976-981.
5. Izquierdo A, Gonzalez JR, Moreno V et al. [Time trend of breast cancer incidence in Catalonia]. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 286-289.
6. Pollán MG-M, MJ; Pérez-Gómez, B; Aragonés, N; Lope,V; Pastor,R; Ramis,R;. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psiconcología* 2007; 4: 231-248.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
8. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-796.
9. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-168.
10. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188-194.
11. Jacquillat C, Weil M, Baillet F et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 119-129.
12. Guarneri V, Broglio K, Kau SW et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1037-1044.
13. Barnadas A, Gil M, Gonzalez S et al. Exemestane as primary treatment of oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009; 100: 442-449.
14. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-1532.
15. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105 Suppl 1: 33-43.
16. Ellis MJ, Miller WR, Tao Y et al. Aromatase expression and outcomes in the P024 neoadjuvant endocrine therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 371-378.
17. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich

stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2342-2349.

18. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108-5116.

19. V. Semiglazov AK, V. Semiglazov, E. Zhiltzova, V. Ivanov, G. Dashyan, A. Bozhok, O. Melnikova, R. Paltuev, L. Berstein Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). 2005 ASCO Annual Meeting 2005; 23.

20. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 414-420.

21. Fennessy M, Bates T, MacRae K et al. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 699-704.

22. Kuter I, Gee JM, Hegg R et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2012.

23. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.

24. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16: 56-63.

25. Colleoni M, Gelber S, Coates AS et al. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4141-4149.

26. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676-2685.

27. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007; 110: 244-254.

28. Alba E, Calvo L, Albanell J et al. Chemotherapy (CT) versus hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer: A multicenter, randomized phase II study (GEICAM/2006-03). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 500) 2010.

29. Cardoso F. Neoadjuvant endocrine therapy: for whom, for how long? *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 81-82.

30. Huober J, Krainick-Strobel U, Kurek R, Wallwiener D. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5: 341-347.

31. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer* 2008; 8: 62.
32. Llombart-Cussac A, Guerrero A, Galan A et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 125-131.
33. Paepke S, Tulusan A, Kiesel L et al. A multi-center study of pre-operative treatment with Letrozole for optimal duration of treatment in postmenopausal women with ER and/or PGR positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 321) 2003.
34. Macaskill EJ, Renshaw L, Dixon JM. Neoadjuvant use of hormonal therapy in elderly patients with early or locally advanced hormone receptor-positive breast cancer. *Oncologist* 2006; 11: 1081-1088.
35. Yancik R, Wesley MN, Ries LA et al. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA* 2001; 285: 885-892.
36. Ellis MJ. Preoperative endocrine therapy for older women with breast cancer: renewed interest in an old idea. *Cancer Control* 2000; 7: 557-562.
37. Ogston KN, Miller ID, Payne S et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12: 320-327.
38. Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol* 2009; 11: 363-375.
39. Torres Gómez F, Torres Olivera FJ. Correlación entre parámetros morfológicos y expresión inmunohistoquímica de factores pronósticos en el carcinoma ductal infiltrante de mama. *Rev Esp Patol* 2007; 40 (4): 217-223 2007.