

Plataformas genómicas en escenario neoadyuvante del cáncer de mama luminal

SERAFÍN MORALES MURILLO¹, ARIADNA GASOL CUDOS¹, DOUGLAS SÁNCHEZ²

Servicios de ¹Oncología Médica y ²Anatomía Patológica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

RESUMEN

El tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama se está posicionando cada vez más dado que se considera un subrogado de supervivencia. En la actualidad la clasificación de subtipos intrínsecos en luminal, HER2 y basal *like* condiciona un tratamiento y respuesta específica. Sin embargo con los parámetros clínico-patológicos que se utilizan en la actualidad existe todavía un error de clasificación que puede condicionar el resultado. Con la utilización de las plataformas genómicas se pueden categorizar con mayor exactitud dichos subtipos y mejorar la selección y los resultados del tratamiento neoadyuvante.

Las plataformas genómicas también son muy útiles para determinar la sensibilidad hormonal y se correlacionan muy bien con parámetros de sensibilidad hormonal como la bajada del índice de proliferación Ki-67 tras un periodo corto de tratamiento hormonal. Además esta sensibilidad hormonal es independiente de los parámetros clínico-patológicos habituales.

Además, en el subtipo luminal las PG nos ofrecen una mejor selección de las pacientes que precisan un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia incrementando significativamente el porcentaje de respuestas patológicas.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento neoadyuvante. Cáncer de mama luminal. Plataformas genómicas. Sensibilidad hormonal.

INTRODUCCIÓN: PAPEL DE LA NEOADYUVANCIA EN EL PERFIL LUMINAL

El tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama ha sido considerado durante muchos años como un inicio precoz del tratamiento sistémico con intención de erradicar de forma temprana las micrometástasis y

ABSTRACT

Neoadjuvant treatment of breast cancer is lately increasing as it is considered a surrogate for survival. Currently, the classification of intrinsic subtypes into luminal, HER2 and basal like determine a specific treatment and response. However, with the clinic-pathological parameters that are currently used, there is still a classification error that can condition the result. With the use of genomic platforms, these subtypes can be more accurately categorized, and the selection and results of neoadjuvant treatment can be improved.

Genomic platforms are also very useful for determining hormonal sensitivity and correlate very well with hormonal sensitivity parameters such as the decrease in the Ki-67 proliferation index after a short period of hormonal treatment. Furthermore, this hormonal sensitivity is independent of the usual clinical-pathological parameters.

In addition, in the luminal subtype, PG offers us a better selection of patients who require neoadjuvant treatment with chemotherapy, significantly increasing the percentage of pathological responses.

KEYWORDS: *Neoadjuvant treatment. Luminal breast cancer. Genomic platforms. Hormonal sensitivity.*

con ello conseguir una mejoría en la supervivencia. Sin embargo los grandes estudios randomizados frente al tratamiento adyuvante no han conseguido demostrar este beneficio en supervivencia por lo que se ha limitado a un tratamiento citorrreductor para mejorar las tasas de cirugía conservadora en tumores de gran tamaño (1).

En la actualidad no existe un consenso de recomendación entre tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Las ventajas de un tratamiento neoadyuvante serían la monitorización de la respuesta in vivo y las del tratamiento adyuvante una mejor estadificación del tumor y con ello selección del tratamiento (2).

Sin embargo, en los últimos años se ha vuelto a estudiar el papel de la neoadyuvancia en el perfil luminal analizándose el tratamiento hormonal y la quimioterapia. Se han desarrollado en varios estudios el papel del tratamiento hormonal y en todos ellos se han encontrado varios conceptos: En primer lugar que el tratamiento hormonal ofrece muy pocas respuestas completas (menos del 10 %) (3), en segundo lugar que se necesita un periodo bastante largo para conseguir una respuesta objetiva, como mínimo de 6 meses (4) y en tercer lugar que se ha visto una respuesta biológica precoz con parada del ciclo celular y con ello del índice de proliferación (Ki-67) y siendo este hecho un dato muy significativo de sensibilidad hormonal (5).

En cuanto al papel de la quimioterapia, el hecho de tener también una baja tasa de respuestas patológicas (en torno al 15 %) supone un hándicap importante. En el metaanálisis de Cortázar (6) se demuestra un efecto significativo en supervivencia en los pacientes que consiguen una respuesta patológica completa. También se ha demostrado una correlación entre el tumor residual tras un tratamiento neoadyuvante y la supervivencia, de tal manera que las respuestas patológicas mayores que no alcanzan una respuesta completa también tienen un efecto en supervivencia (7). Series más recientes también demuestran este efecto en el perfil luminal, correlacionando la respuesta patológica con el beneficio en supervivencia, por lo que será importante seleccionar las pacientes que tienen una buena respuesta patológica para que se puedan beneficiar de dicho tratamiento (8).

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Dado que hay una correlación entre el tamaño residual tras un tratamiento neoadyuvante y el beneficio en supervivencia, el principal objetivo va a ser conseguir una respuesta patológica. El método más aceptado de evaluación de dicha respuesta, es el llamado método de Symmands (9) que se ha correlacionado con una mejor supervivencia (10).

TRATAMIENTO HORMONAL NEOADYUVANTE

El tratamiento hormonal neoadyuvante ofrece muy escasas respuestas patológicas, y además suelen ser muy tardías por lo que se precisa al menos un periodo de tratamiento de 6 meses (11). Parece que existe una correlación entre el tiempo del tratamiento y la respuesta

de tal manera que algunos estudios han demostrado un incremento de la misma con tratamientos de 12 meses de duración (12).

También se han comparado la eficacia del tratamiento hormonal con el tratamiento con quimioterapia (13), no encontrándose diferencias significativas excepto en el grupo de pacientes premenopáusicas y con afectación axilar que presentan un mayor porcentaje de respuestas patológicas con tratamiento con quimioterapia (14).

TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

En general, la eficacia del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia está muy discutida, dado el bajo porcentaje de respuestas patológicas. Incluso para poder proporcionar una cirugía conservadora en tumores grandes (15).

Sin embargo, sí que se ha encontrado un beneficio en supervivencia en aquellos casos en que se consigue una respuesta patológica mayor (7). Por ello, se han hecho varios estudios que puedan seleccionar mejor los casos con mayor posibilidad de una respuesta patológica, basándose en parámetros clínicos como la edad, tamaño o afectación axilar (16) y en parámetros biológicos como la expresión de los receptores hormonales o el grado de proliferación (17). No obstante, en pacientes luminales la respuesta patológica completa sigue siendo muy baja a pesar de la selección de pacientes; en series de pacientes seleccionados con altos niveles de índice de proliferación Ki-67 (18) las tasas de respuestas patológicas completas oscilan entre el 9 % y el 17 %, por lo que es necesario considerar otros factores a la hora de seleccionar estas pacientes.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE SEGÚN PLATAFORMAS GENÓMICAS

La utilización de las PG en la selección de un tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o hormonoterapia en el cáncer de mama fenotipo luminal está establecido desde hace bastante tiempo y constituye una herramienta que ya está incorporada en todas las guías internacionales de tratamiento (19).

En los últimos años se ha evaluado su utilización para seleccionar el tratamiento neoadyuvante en este fenotipo para mejorar las respuestas patológicas y con ello el beneficio del tratamiento.

Se ha estudiado el valor de las PG, tanto para determinar la sensibilidad hormonal y su aplicación para un tratamiento neoadyuvante como a la inversa para en caso de no tener sensibilidad hormonal valorar la eficacia del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (20).

Se han utilizado los parámetros biológicos más conocidos como son la expresión de receptores hormonales,

HER2 e índice de proliferación para determinar los fenotipos luminal, HER2 y triple negativo, y se han utilizado para seleccionar el tratamiento neoadyuvante. Sin embargo las PG también se han incorporado para confirmar estos fenotipos y de esta manera reclasificarlos a nivel genómico (21).

Varios estudios han analizado la reclasificación de fenotipos por PG, encontrándose alrededor de un 20 % de cambio de fenotipo. Whitworth y cols. (22), reportan una serie de 1071 pacientes donde se reclasifican un total de 235 pacientes (22 %) con la PG MammaPrint/Blueprint (Agendia), siendo el fenotipo HER2 luminal el que más cambia (54 %) sobre todo a luminal B y el triple negativo el que menos cambia (4 %). En el caso del fenotipo luminal hay un 18 % de cambio de fenotipo, sobre todo a basal *like*. Estos datos tienen una repercusión clínica muy importante, ya que las pacientes con fenotipo luminal por inmunohistoquímica reclasificadas a basal *like* (90 de 526) obtuvieron un 35 % de respuestas patológicas completas al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante frente a un 6 % de los casos clasificados como luminales. Además las pacientes que obtuvieron una respuesta patológica completa presentaron un claro beneficio en supervivencia con respecto a las que no obtuvieron una respuesta patológica completa (82 % frente a 58 % de supervivencia global a 5 años).

Kim y cols. (23), utilizando la PG PAM50 (Prosigna) encuentra en una serie de 607 pacientes una discordancia en 233 (38 %), siendo también el fenotipo luminal HER2 el más discordante con un 56 % mientras que en el fenotipo luminal existe una discordancia del 15 %. Además esta discordancia también se traduce en un efecto en supervivencia en concordancia con el fenotipo por la PG PAM50.

En la tabla I se resumen estas discordancias, teniendo en cuenta que existe una discordancia en general en torno a un 20-30 %, se debería de replantearse la selección de los subtipos moleculares en función de las PG, ya que además existe un efecto significativo en supervivencia.

Las PG han sido muy efectivas en predecir un riesgo de recaída y/o supervivencia, aunque la mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en el ámbito del tratamiento adyuvante, seleccionando en la mayoría de los casos un alto porcentaje, en torno a un 50 % de pacientes, de bajo riesgo (24). En el contexto de neoadyuvancia, la selección clínico-patológica que se efectúa habitualmente ya conlleva un perfil de pacientes de mayor riesgo y con ello muy distinto del que se ha analizado hasta ahora en adyuvancia con las PG. Por lo tanto en los estudios con PG en el contexto de la neoadyuvancia los resultados de dichas plataformas van a ser muy distintos con un menor porcentaje de pacientes de bajo riesgo, en torno a un 20 % (25,26).

En la figura 1 se representan los diferentes porcentajes de los grupos de riesgo en función del escenario neoadyuvante y adyuvante teniendo en referencia dos importantes series: Nitz y cols. en neoadyuvancia (26) y Paik y cols. en adyuvancia (27).

Resulta interesante observar cómo todavía existe un alto porcentaje de tumores de riesgo bajo en los que se evitaría un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, en una población que inicialmente tenía criterios clínico-patológicos de un tratamiento con quimioterapia. Recientemente (28) nuestro grupo ha evaluado la selección del tratamiento neoadyuvante en función del resultado de la PG Oncotype encontrando que hasta un 42 % puede evitarse dicho tratamiento en una población altamente seleccionada para recibir este tratamiento en base a los criterios habitualmente utilizados.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE
EN FUNCIÓN DE LAS PLATAFORMAS GENÓMICAS

Las PG son herramientas muy útiles no solo para facilitar un pronóstico de supervivencia, sino para valorar la sensibilidad a los tratamientos que se indican en el subtipo luminal de cáncer de mama. De tal ma-

TABLA I
DISCORDANCIAS

	<i>Luminal A</i>		<i>Luminal B</i>		<i>HER2 positivo</i>		<i>Triple negativo</i>	
	Blueprint	PAM50	Blueprint	PAM50	Blueprint	PAM50	Blueprint	PAM50
HR+/HER2-	29 %	55 %	53 %	29 %	5 %	6 %	17 %	9 %
HR+/HER2+	9 %	31 %	35 %	22 %	45 %	43 %	10 %	5 %
HR-/HER2+	0 %	4 %	3 %	6 %	74 %	74 %	23 %	16 %
HR-/HER2-	1 %	2 %	2 %	0 %	15	13 %	96 %	81 %
Total	16 %	30 %	33 %	17 %	16 %	23 %	34 %	29 %

En cursiva se han destacado las discordancias.

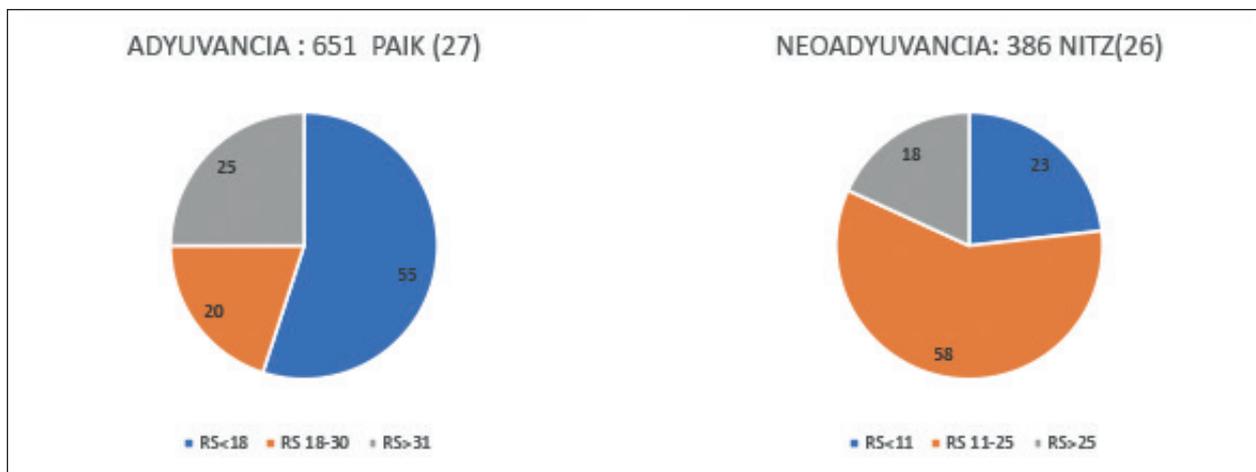


Fig. 1. Porcentajes de los grupos de riesgo en función del escenario neoadyuvante y adyuvante (26,27).

nera que resultados de bajo riesgo indican una mayor sensibilidad hormonal y, al contrario, resultados de alto riesgo una mayor sensibilidad al tratamiento con quimioterapia.

En el estudio prospectivo WSG-ADAPT HR+/HER2- (26) se evalúa la sensibilidad hormonal, medida por una disminución del índice de proliferación Ki-67 por debajo del 10 % después de un periodo corto de tratamiento endocrino, en función del resultado de la PG Oncotype en una serie de 386 pacientes con cáncer de mama precoz con situación ganglionar N0/N1 y que eran candidatas a quimioterapia adyuvante basándose únicamente en criterios clínico-patológicos. Se encuentra una correlación muy significativa del valor del RS *score* del Oncotype con la sensibilidad hormonal (RS: 0,7), de tal manera que el grupo de RS de bajo grado (RS de 0-11) tiene un 84 % de respuesta hormonal, el grupo de RS intermedio (RS de 12-25) del 76 % y el grupo de alto riesgo (RS > 25) la sensibilidad hormonal es únicamente del 36 %.

El estudio TransNEOS (29) evalúa la sensibilidad hormonal de la PG Oncotype en función a la respuesta clínica obtenida tras 6 meses de tratamiento neoadyuvante con letrozol. En el grupo con un índice RS < 18 se obtiene una respuesta clínica del 54 %, en el grupo de riesgo intermedio con RS 18-30 la respuesta es del 42 % mientras que en el grupo de alto riesgo con RS > 31 la respuesta obtenida es únicamente del 22 %.

Otros estudios similares también han demostrado este efecto de sensibilidad hormonal, en el estudio ABCSG-34 con la PG EndoPredict (30) encuentra un porcentaje de respuestas patológicas según el índice RCB de Symmans tipo 0-I del 27 % para los casos de bajo riesgo mientras que en los casos de alto riesgo esta respuesta es únicamente del 8 %.

Por tanto, las PG nos pueden ser muy útiles para cuantificar la sensibilidad hormonal y seleccionar dicho tratamiento tanto en el entorno neoadyuvante como ad-

yuvante. En la tabla II se resumen los datos de los estudios más significativos de uso de PG para la selección de tratamiento hormonal neoadyuvante.

Aunque el valor de la respuesta patológica completa tras un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante como subrogado de supervivencia ha quedado demostrado en los subtipos triple negativo y HER2. No ha quedado tan claro en el subtipo luminal, principalmente por el reducido porcentaje de respuestas patológicas completas obtenidas. Sin embargo en estudios recientes si que se ha demostrado un beneficio en supervivencia cuando existe una respuesta patológica completa o casi completa (8).

Por lo tanto las PG también nos pueden ayudar a seleccionar las pacientes que se benefician de un tratamiento con quimioterapia en el escenario de la neoadyuvancia y para ello se debe de analizar la respuesta histológica alcanzada en función del resultado de estas PG.

En el estudio de Glück y cols. (25), se analizan las respuestas patológicas completas encontradas en una serie de 437 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, encontrando una alta tasa de respuesta en los fenotipos HER2 y triple negativo y siendo muy escasa en el luminal utilizando la PG MammaPrint, además en este fenotipo las respuesta alcanzadas se limitan a casos que se subclasifican en subtipos HER2 y triple negativo. Más reciente Whitworth y cols. (21) también encuentran un efecto similar al hallar las respuestas histológicas en subgrupos que se reclasifican con la PG MammaPrint.

Yardley y cols. (34) estudian las respuestas patológicas completas tras un esquema de quimioterapia neoadyuvante en función de los resultados de la PG Oncotype, siendo los hallazgos mas significativos el no encontrar ninguna respuesta patológica completa en los grupos de un resultado de riesgo bajo e intermedio (RS *score* < 30) en comparación con un 26 % en el grupo de alto riesgo. En esta serie también se incluyen pacientes con subtipo triple negativo donde se obtiene una respuesta patológica completa del 31 % y estando todos ellos en

TABLA II
ESTUDIOS MÁS SIGNIFICATIVOS DE USO DE PG PARA LA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO HORMONAL NEOADYUVANTE

ESTUDIO	PLATAFORMA	NÚM.	RESP. CLÍNICA	RESP. PATOLÓGICA	SUPERVIVENCIA
TransNEOS (29)	Oncotype	295	RS bajo: 54 %	NR	NR
			RS inter: 42 %		
			RS alto: 22 %		
JFMC34-0601 (31)	Oncotype	64	RS bajo: 59 %	NR	RS bajo: 90 %
			RS alto: 20 %		RS inter: 75 %
					RS alto: 50 %
Akashi-Tanaka et al. (32)	Oncotype	43	RS bajo: 64 %	NR	RS bajo: 100 %
			RS inter: 31 %		RS inter: 84 %
			RS alto: 31 %		RS alto: 73 %
Bear et al. (33)	Oncotype	30	RS bajo: 83 %	RS bajo: 8,3 %	NR
			RS inter: 50 %	RS inter: 6 %	
WSG-ADAPT (26)	Oncotype	386	RS bajo: 84 %	NR	NR
			RS inter: 76 %		
			RS alto: 36 %		
ABCSG-34 (30)	EndoPredict	83	NR	RS bajo: 27 %	NR
				RS alto: 8 %	

el grupo de alto riesgo. Además en el subtipo luminal se encuentra un 17 % de respuesta completa en el subgrupo de alto riesgo (RS > 31). Hay que tener en cuenta que este grupo de alto riesgo se limita a únicamente a 24 casos por lo que el número de casos es bastante limitado.

Otras series también demuestran esta asociación entre los grupos de alto riesgo por PG Oncotype y la respuesta patológica, aunque todavía el porcentaje de respuestas patológicas completas sigue siendo bastante bajo. Pease y cols. (35), con una serie de 989 casos, encuentran solo un 9 % aunque se correlaciona de forma significativa con el resultado de la PG Oncotype. El estudio ADAPT recientemente presentado en el congreso de SABCs 2020 encuentra un resultado similar con un 16 % de respuestas patológicas completas. Sella y cols. (36), en una serie de 76 pacientes premenopáusicas, también encuentra esta asociación con un 21 % de respuestas completas en el grupo de alto riesgo (RS > 25) frente a un 5 % en grupo de bajo riesgo. Nuestro grupo (28) también encuentra resultados similares con un 12 % de respuestas completas en el grupo de alto riesgo.

Finalmente Dubsy y cols. (30) utilizan la PG EndoPredict para seleccionar el tratamiento neoadyuvante, administrando tratamiento con quimioterapia al grupo de alto riesgo y encuentra una tasa de respuesta pato-

lógica tipo RCB-0-1 según método de Symmans en un 24 %. Es interesante agrupar las respuestas histológicas según el método de Symmans en RCB tipo 0 y I ya que traducen un mismo efecto en supervivencia y permite enriquecer el grupo que más se puede beneficiar de la quimioterapia neoadyuvante. En nuestra serie (28) también hemos agrupado este tipo de respuesta llegando a alcanzar casi un 50 % de respuestas en el grupo de alto riesgo por PG Oncotype.

Con todos estos datos, las PG también nos puede servir para seleccionar las pacientes que se puedan beneficiar de un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia con efecto significativo en supervivencia si se consigue una respuesta histológica representativa.

En la tabla III se resumen los resultados más relevantes de los estudios mencionados anteriormente.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento neoadyuvante condiciona un importante valor pronóstico siendo el parámetro predictivo de supervivencia más importante. Existe una correlación entre el tejido tumoral residual y la supervivencia global de tal manera que

TABLA III
RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS

<i>Estudio</i>	<i>Plataforma</i>	<i>Núm.</i>	<i>% Riesgo</i>	<i>Resp. patológica</i>
Glück (25)	MammaPrint	437	80 % alto riesgo	10 % pCR en luminal
Whitworth (21)	MammaPrint	474	71 % alto riesgo	11 % pCR en reclasif.
Yardley (34)	Oncotype	108	66 % alto riesgo	17 % pCR en RS > 31
Pease (35)	Oncotype	989	32 % RS > 31	9 % pCR en RS > 31
ADAPT (SABCS 20)	Oncotype	576	75 % RS > 25	16 % pCR en RS > 25
Sella (36)	Oncotype	76	50 % RS > 25	21 % pCR en RS > 25
Morales (28)	Oncotype	122	35 % alto riesgo	22 % pCR en RS > 31
Dubsky (30)	EndoPredict	134	93 % alto riesgo	22 % en RCB 0-I

las pacientes con escasa respuesta deberán de ser subsidiarias de un tratamiento adicional posterior.

2. Con los parámetros clínico-patológicos que se utilizan en la actualidad existe todavía un error de clasificación que puede condicionar el resultado. Con las PG se puede minorizar dicho error y mejorar la selección y los resultados del tratamiento neoadyuvante.
3. Las PG nos ayudan a valorar la sensibilidad hormonal siendo independiente de los parámetros clínico-patológicos habituales.
4. En el fenotipo luminal las PG nos ofrece una mejor selección de las pacientes que precisan un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia incrementando significativamente el porcentaje de respuestas patológicas.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Serafín Morales Murillo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Avda. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida
e-mail: serafinmorales01@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26(5):778-85.
2. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1508-16.
3. 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(11):1477-86.
4. Llombart-Cussac A, Guerrero Á, Galán A, Carañana V, Buch E, Rodríguez-Lescure Á, 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 Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2012;14(2):125-31.
5. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(2):167-70.
6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet Lond Engl* 2014;384(9938):164-72.
7. Sheri A, Smith IE, Johnston SR, A'Hern R, Nerurkar A, Jones RL, et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26(1):75-80.
8. Abstract GS5-01: Residual cancer burden after neoadjuvant therapy and long-term survival outcomes in breast cancer: A multi-center pooled analysis | Cancer Research [Internet]. [citado 8 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/4_Supplement/GS5-01
9. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25(28):4414-22.
10. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, et al. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(10):1049-60.
11. Carpenter R, Doughty JC, Cordiner C, Moss N, Gandhi A, Wilson C, et al. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):569-76.
12. Allevi G, Strina C, Andreis D, Zanoni V, Bazzola L, Bonardi S, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(8):1587-92.

13. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2012;23(12):3069-74.
14. Kim HJ, Noh WC, Lee ES, Jung YS, Kim LS, Han W, et al. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res BCR* 2020;22(1):54.
15. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetto E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: when, why and what? *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;103280.
16. Fuksa L, Micuda S, Grim J, Ryska A, Hornychova H. Predictive biomarkers in breast cancer: their value in neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 2012;30(9):663-78.
17. Ingolf J-B, Russalina M, Simona M, Julia R, Gilda S, Bohle RM, et al. Can ki-67 play a role in prediction of breast cancer patients' response to neoadjuvant chemotherapy? *BioMed Res Int* 2014;2014:628217.
18. Chen X, He C, Han D, Zhou M, Wang Q, Tian J, et al. The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol Lond Engl* 2017;13(9):843-57.
19. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(10):1134-50.
20. Straver ME, Glas AM, Hannemann J, Wesseling J, van de Vijver MJ, Rutgers EJT, et al. The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(3):551-8.
21. Whitworth P, Beitsch P, Mislawsky A, Pellicane JV, Nash C, Murray M, et al. Chemosensitivity and Endocrine Sensitivity in Clinical Luminal Breast Cancer Patients in the Prospective Neoadjuvant Breast Registry Symphony Trial (NBRST) Predicted by Molecular Subtyping. *Ann Surg Oncol* 2017;24(3):669-75.
22. Abstract PD9-01: 5-year outcomes in the NBRST trial: Preoperative MammaPrint and Blueprint breast cancer subtype is associated with neoadjuvant treatment response and survival | *Cancer Research* [Internet]. [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: https://cancerres.aacrjournals.org/content/81/4_Supplement/PD9-01
23. Kim HK, Park KH, Kim Y, Park SE, Lee HS, Lim SW, et al. Discordance of the PAM50 Intrinsic Subtypes Compared with Immunohistochemistry-Based Surrogate in Breast Cancer Patients: Potential Implication of Genomic Alterations of Discordance. *Cancer Res Treat* 2019;51(2):737-47.
24. Markopoulos C, van de Velde C, Zarca D, Ozmen V, Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2017;43(5):909-20.
25. Glück S, de Snoo F, Peeters J, Stork-Sloots L, Somlo G. Molecular subtyping of early-stage breast cancer identifies a group of patients who do not benefit from neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(3):759-67.
26. Nitz U, Gluz O, Kreipe HH, Christgen M, Kuemmel S, Baehner FL, et al. The run-in phase of the prospective WSG-ADAPT HR+/HER2- trial demonstrates the feasibility of a study design combining static and dynamic biomarker assessments for individualized therapy in early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920973130.
27. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
28. Morales Murillo S, Gasol Cudos A, Veas Rodriguez J, Canosa Morales C, Melé Olivé J, Vilardell Vilillas F, et al. Selection of neoadjuvant treatment based on the 21-GENE test results in luminal breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2021;56:35-41.
29. Iwata H, Masuda N, Yamamoto Y, Fujisawa T, Toyama T, Kashiwaba M, et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;173(1):123-33.
30. Dubsy PC, Singer CF, Egle D, Wette V, Petru E, Balic M, et al. The EndoPredict score predicts response to neoadjuvant chemotherapy and neoendocrine therapy in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer patients from the ABCSG-34 trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2020;134:99-106.
31. Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, Saji S, Kuroi K, Sato N, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score® as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2014;19(4):607-13.
32. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T, et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl* 2009;18(3):171-4.
33. Bear HD, Wan W, Robidoux A, Rubin P, Limentani S, White RL, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: A multicenter trial. *J Surg Oncol* 2017;115(8):917-23.
34. Yardley DA, Peacock NW, Shastry M, Burris HA, Bechhold RG, Hendricks CB, et al. A phase II trial of ixabepilone and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy for patients with HER2-negative breast cancer: correlation of pathologic complete response with the 21-gene recurrence score. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154(2):299-308.
35. Pease AM, Riba LA, Gruner RA, Tung NM, James TA. Oncotype DX® Recurrence Score as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):366-71.
36. Sella T, Gelber SI, Poorvu PD, Kim H-J, Dominici L, Guzman-Arocho YD, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy and the 21-gene Breast Recurrence Score test in young women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(1):157-65.