Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2025, Т. 14, №5, с. 89–93
https://doi.org/10.17116/onkolog20251405189

P.A. Herzen Journal of Oncology
2025, Vol. 14, №5, pp. 89–93
https://doi.org/10.17116/onkolog20251405189

Спорные вопросы неоадъювантной гормонотерапии раннего люминального HER2-негативного рака молочной железы у пациенток в постменопаузе

© К.С. ТИТОВ[1, 2], Д.А. КАРСЕЛАДЗЕ[1], И.Н. КУЦ[2], С.С. ЛЕБЕДЕВ[1, 3], Д.Н. ГРЕКОВ[1, 3], З.В. ЛОРИЕ[1]

[1]ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эффективное лечение рака молочной железы (РМЖ) остается одной из основных проблем современной онкологии. Накопленный опыт прошлых 10-летий свидетельствует, что хирургический подход к лечению этой опухоли явно был излишне расширенно радикальным, включающим необоснованные по объему и часто калечащие операции, приводящие к инвалидизации. В настоящее время намечается научно обоснованная тенденция к деэскалации хирургии с увеличением удельного веса лекарственных и лучевых методов лечения РМЖ. В настоящем обзоре приводятся современные данные литературы о роли гормонотерапии РМЖ в неоадъювантном режиме с особым прицелом к группе пациенток с ранним люминальным Her2/neu-отрицательным молекулярным подтипом заболевания. Под понятием «ранний рак молочной железы» объединяются опухоли больных с I–III стадиями процесса, ограниченные молочной железой и регионарными лимфатическими узлами без метастатического поражения других органов. Разбираются индивидуальные особенности как антиэстрогенов, так и ингибиторов ароматазы. Особо детально обсуждаются данные о сочетанном применении гормональных средств с ингибиторами циклинзависимых киназ (CD4/6), приводящих к ощутимому улучшению результатов лечения, со ссылкой на отчеты крупных рандомизированных исследований (MONALEESA, MONARCH E, PALLAS, PENELOPE). Для рационального назначения, применения и мониторирования гормонотерапии необходим поиск маркеров, предсказывающих лучший эффект от гормонотерапии. Традиционные гистологические методы изучения лечебного патоморфоза не дают возможности полноценно судить об истинном эффекте гормонотерапии. Большую помощь может оказать учет динамики экспрессии Ki-67, определяемой иммуногистохимическим методом. В обзоре приводятся данные литературы о методах стратификации риска развития рецидива и об установлении прогноза после гормонотерапии РМЖ.

Ключевые слова: *ранний рак молочной железы, люминальный А подтип, аксиллярная лимфодиссекция, гормонотерапия, ингибиторы ароматазы.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Титов К.С. — https://orcid.org/0000-0003-4460-9136
Карселадзе Д.А. — https://orcid.org/0000-0002-9877-1078
Куц И.Н. — https://orcid.org/0000-0003-1516-6110
Лебедев С.С. — https://orcid.org/0000-0001-5366-1281
Греков Д.Н. — https://orcid.org/0000-0001-8391-1210
Лорие З.В. — https://orcid.org/0000-0002-4698-7184
Автор, ответственный за переписку: Карселадзе Д.А. — e-mail: karseladze_dima@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Титов К.С., Карселадзе Д.А., Куц И.Н., Лебедев С.С., Греков Д.Н., Лорие З.В. Спорные вопросы неоадъювантной гормонотерапии раннего люминального HER2-негативного рака молочной железы у пациентов в постменопаузе. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2025;14(5):89–93. https://doi.org/10.17116/onkolog20251405189

Controversial issues of neoadjuvant hormone therapy for early luminal HER2-negative breast cancer in postmenopausal patients

© K.S. TITOV[1, 2], D.A. KARSELADZE[1], I.N. KUTS[2], S.S. LEBEDEV[1, 3], D.N. GREKOV[1, 3], Z.V. LORIE[1]

[1]Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, Moscow, Russia;
[2]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

Management of breast cancer remains one of the basic problem of the modern oncology. Many years past experience testifies that the prevalence of pure surgical treatment of breast cancer was unnecessary radical. The used methods caused crippling procedures leading to psychologically grave cosmetic flaws. At present more reasonable trends are emerging towards deescalating the role of the surgeon and escalating the contribution of chemotherapeutic, hormonal and radiation methods of treatment. The present

review summarizes the modern data on neoadjuvant hormonal therapy of early breast cancer (BC) particularly of the estrogen positive and Her2-neu negative molecular subtypes. In the group of early breast cancer the patients with locally disseminated, adjusted to the breast and regional lymph nodes, without distant metastases were included. Individual peculiarities of different subclasses of hormonal agent are analyzed: antiestrogens as well as aromatase inhibitors. Successful combined use of the hormones with CDK4/6 inhibitors is discussed. The results of such therapy are exemplified by data of big randomized trials (MONALEESA, MonarchE, PALLAS, PENELOP B). Specific markers are needed for rational choose, application and monitoring of hormonal therapy enabling choosing optimal agent and assessing the effect of treatment. Traditional morphological methods are not too adequate for precise judgment of the pCR after hormonal therapy. A significant aid may provide Ki67 immunohistochemistry, especially comparing basic and post therapeutical levels of expression. The review analyzes also material on the method of risk stratification of the relapses and establishing the prognosis after hormonal therapy.

Keywords: *early breast cancer, luminal A-subtype, axillary lymph node dissection, hormonal therapy, aromatase inhibitors.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Titov K.S. — https://orcid.org/0000-0003-4460-9136
Karseladze D.A. — https://orcid.org/0000-0002-9877-1078
Kuts I.N. — https://orcid.org/0000-0003-1516-6110
Lebedev S.S. — https://orcid.org/0000-0001-5366-1281
Grekov D.N. — https://orcid.org/0000-0001-8391-1210
Lorie Z.V. — https://orcid.org/0000-0002-4698-7184
Corresponding author: Karseladze D.A. — e-mail: karseladze_dima@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Titov KS, Karseladze DA, Kuts IN, Lebedev SS, Grekov DN, Lorie ZV. Controversial issues of neoadjuvant hormone therapy for early luminal HER2-negative breast cancer in postmenopausal patients. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2025;14(5):89–93. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20251405189

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин. Каждый год в мире примерно у 2 млн женщин диагностируется рак молочной железы [1, 2]. Частота РМЖ в женской популяции составляет 47,39 случая на 100 тыс. населения [3]. С учетом высокой частоты встречаемости гормонозависимых (люминальных) типов РМЖ изучается эффективность лечения РМЖ в двух больших группах, это пациентки, находящиеся в репродуктивном возрасте и постменопаузе.

С позиции неоадъювантной терапии привлекает внимание люминальный А и люминальный В Her2-негативный подтипы, поскольку такие опухоли с положительными гормональными рецепторами оказались наименее чувствительными к химиотерапии и для них нет стандартной таргетной терапии [4, 5].

С учетом эпителиально-стромальных взаимоотношений разрабатываются новые классификации молекулярных подтипов РМЖ, которые основаны на особенностях состава клеток стромы. Так, например, Ke Yu и соавт. [6] предложили новые молекулярные варианты РМЖ, учитывающие разновидности клеток воспаления в строме с разными соматическими мутациями 6 основных генов. По предварительным данным авторов, их классификация может быть использована для более точного подбора противоопухолевых лекарственных препаратов. Указанная работа поможет установить патогенетические связи между воспалительным компонентом микроокружения и ответом опухоли на гормонотерапию, поскольку хорошо известно, что в очаге воспаления происходит интенсификация синтеза ароматазы, отсюда и гипотетическая зависимость строения стромы РМЖ и процессов конверсии в эстрогены.

По мнению большинства авторов [7], в целом гормональные препараты обладают равноценным противоопухолевым эффектом. Тамоксифен, как известно, может приводить к тромбоэмболическим осложнениям и в редких случаях к возникновению ятрогенного рака эндометрия [8, 9]. При лечении тамоксифеном нередко возникает гормонорезистентность и сейчас ведутся интенсивные работы по ее преодолению. В настоящее время у пациенток с люминальным РМЖ в постменопаузе средством выбора являются ингибиторы ароматазы. Все три препарата из этой группы обладают примерно равноценным эффектом, хотя в исследовании [10] при РМЖ с положительными рецепторами к эстрогенам летрозол показал значительно более высокий уровень объективного ответа и возможности проведения органосохраняющей операции [11]. Интересны исследования, касающиеся сравнения эффективности разных гормональных препаратов. В частности, в отчете CoopERA Breast Cancer изучался эффект блокатора рецепторов эстрогенов перорального SERD (selective estrogen receptor degraders) гиредестранта в сравнении с анастрозолом. Все пациентки с ранним ЭР+ Her2-РМЖ, включенные в изучаемую группу, были в постменопаузе. Больные имели I–III стадию. Исключались пациентки с IV стадией, двусторонним РМЖ и воспалительным раком. Анализ материала проводился в 59 лечебных учреждениях. Гиредестрант давали больным ежедневно перорально в дозе 30 мг, а анастрозол — в дозе 1 мг. Были сформированы группы как с применением только гормональной терапии, так и в сочетании с палбоциклибом. Через 2 нед после начала терапии больным делали повторную биопсию и сравнивали уровень экспрессии Ki-67 с показателями, установленными до начала лечения. После этого стартовала 16-недельная неоадъювантная фаза: палбоциклиб в дозе 125 мг ежедневно. Уровень экспрессии Ki-67 снижался до 2—7% одновременно с развитием полного лечебного патоморфоза. Лучшие результаты наблюдали в группе больных с гиредестрантом [12].

Эффект от неоадъювантной гормонотерапии

При лечении РМЖ в результате неоадъювантной гормонотерапии размеры опухоли могут изменяться и соответствовать более ранней или продвинутой стадии, эти феномены носят специальные названия — downstaging и upstaging. Как правило, соответствие более продвинутой стадии upstaging развивается чаще у больных с дольковым РМЖ [13].

Наряду с традиционными патоморфологическими параметрами гормонотерапия может вызывать трансформацию структуры опухоли. Например, после успешной гормонотерапии люминальный В подтип может трансформироваться в люминальный А подтип. По данным некоторых авторов [14, 15], подобный переход достигается у 82% пациенток. Однозначной трактовки обоих этих явлений (downstaging и upstaging и трансформация в другой подтип) авторы не приводят, однако в качестве наиболее вероятной причины упоминается чередование экспрессии разных клонов в динамике процесса, а также изменение пролиферативной активности опухолевых клеток (снижение Ki-67). Такой феномен рассматривается в литературе [16] как возможный дополнительный фактор оценки эффективности гормонотерапии с использованием традиционных параметров изучения лечебного патоморфоза.

Сроки проведения неоадъювантной гормонотерапии

Вопрос продолжительности неоадъювантной гормонотерапии, изучаемой в основном в группе больных с местно-распространенным РМЖ, неоднозначен. Считается, что эффективность лечения надо оценивать после 3—4 мес [17] и учитывать, что гормонотерапия имеет отсроченный эффект и сроки лечения часто удлиняются с 4 до 8 мес. Причем ряд авторов [18—22] добились двукратного повышения количества больных, которым стали возможны экономные хирургические оперативные вмешательства после 8—12 мес гормонотерапии. Однако M. Sirico и соавт. [21] первые признаки регресса обычно наблюдали в виде уменьшения опухоли на 70% уже через 3—4 мес от начала гормонотерапии. Этого иногда достаточно для перевода половины пациенток с изначально запланированной мастэктомией на резекцию молочной железы [19]. По результатам Pariser и соавт. [23], после 12 мес гормонотерапии летрозолом у менее 10% больных выявлено прогрессирование опухолевого процесса. Поэтому оптимальные сроки лечения до достижения максимального объективного ответа составляют 4—6 мес [20].

Комбинация гормонотерапии с другими противоопухолевыми препаратами

В последние время всеобщее внимание привлекает возможность комбинирования неоадъювантной гормонотерапии с ингибиторами циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) [24—27]. Рибоциклиб обладает иммуномодуляторным эффектом и индуцирует состояние покоя в опухолевых клетках [27—30]. С первого взгляда при знакомстве с цитируемыми работами возникает противоречие — сочетание способности ингибиторов CDK4/6 задерживать опухолевые клетки в фазе G0-G1 с противоопухолевым воздействием этих же веществ. Однако работы последних лет показали, что именно эта задержка в фазе покоя определяет противоопухолевую активность ингибиторов CDK4/6, поскольку на этой стадии возникают нарушение процессов репарации ДНК и другие метаболические сдвиги по пути RB-E2F, помогающие указанным ингибиторам реализовывать свое воздействие на опухолевые клетки. Детальный разбор этих механизмов выходит за рамки нашей статьи и мы предлагаем читателю ознакомиться с двумя работами, разбирающими связь разных фаз цикла с активностью ингибиторов CDK4/6 [31, 32]. Эффективность ингибиторов CDK4/6 вызвала расширение их использования при местно-распространенном люминальном РМЖ.

Кроме CDK4/6-ингибиторов представляется перспективным добавление к ингибиторам ароматазы ингибиторов PI3CA (алпелисиб и таселимиб) или mTOR (эверолимус) [33] в неоадъювантном режиме.

Спектр применяемых препаратов для гормонотерапии расширяется не только за счет подавления стероидных половых гормонов, но и интродукции веществ, взаимодействующих с другими метаболическими путями. Изучено влияние мелатонина и метформина на эффективность неоадъювантной гормонотерапии торемифеном у 54 больных местно-распространенным люминальным РМЖ. Показано, что такое сочетание способно индуцировать противоопухолевый ответ. Полный патоморфологический ответ у больных не был зарегистрирован, но снижение показателя Ki-67 было очевидным [34].

Оценка степени лечебного патоморфоза после гормонотерапии

Одним из важнейших аспектов применения неоадъювантной лекарственной терапии является возможность оценить лечебный патоморфоз опухоли. В случае использования неоадъювантной химиотерапии установление pCR (полный лечебный патоморфоз) не вызывает особых проблем, а вот при оценке pCR после неоадъювантной гормонотерапии возникают определенные методологические и методические сложности. Дело в том, что в ряде случаев гормонотерапия не приводит к внешне заметным структурными изменениям в опухоли и поэтому критерии лечебного патоморфоза оказались плохо очерченными. Если химиотерапия приводит к более выраженному повреждению опухоли, то изменения под влиянием гормонотерапии очень часто могут лишь незначительно сказываться на микроскопической характеристике опухоли. Поэтому существуют разночтения в оценке степени лечебного патоморфоза, вызванного гормонотерапией. W. Miller и соавт. [35] проанализировали лечебный патоморфоз в двух группах больных: в одной группе получали тамоксифен, в другой — летрозол и нашли разницу в микроскопической структуре после лечения в обеих группах. Общепринятый в настоящее время критерий оценки патоморфоза pCR сравнительно редко достигается при лечении эндокринными препаратами [35, 36].

Экспрессия генов опухоли как прогностический фактор

К традиционным патоморфологическим параметрам прогноза можно добавить также профили экспрессии генов. В последнее время выпущены наборы для их определения, рекомендованные Американским обществом клинической онкологии ASCO, St. Gallen и Европейским обществом медицинской онкологии ESMO. С недавних пор имеются общедоступные клинические рекомендации для неоадъювантной терапии люминального РМЖ [37, 38]. Одним из информативных параметров, предлагаемых авторами рекомендаций, является балл рецидива RS (Recurrence Score) [38]. Риск 10-летнего отдаленного рецидива РМЖ (RS) при менее 18 баллов равняется 6,8%, в то время как у больных с RS более 31 балла риск повышается до 30,5% [39]. Оказалось, что уровень экспрессии Ki-67 коррелирует с рядом параметров RS. У более 30% больных его высокий показатель обычно сочетается с отрицательными гормональными рецепторами, положительным Her2-neu, нарастанием числа митозов [39]. Недавно было показано, что сложение RS до лечения и после лечения дает более значимый прогноз в плане безрецидивной вы-

живаемости после применения неоадъювантной гормонотерапии [37].

Oncotype DX 21 — это набор, основанный на профиле экспрессии 21 гена со шкалой результатов от 0—100, для предсказания риска рецидива в течение 10 лет у больных с люминальным РМЖ без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Для более точного определения прогноза рецидива после неоадъювантной гормонотерапии эти наборы для определения экспрессии генов не являются специфичными [40]. Для повышения этой специфики M. Inda и соавт. [36] разработали методику, основанную на активности метаболических путей эстрогеновых рецепторов ERPAS, включающую экспрессию 27 таргетных генов данных рецепторов. Опухоли, которые ответили на гормонотерапию, имели высокий ERPAS до лечения [36].

Исследование PO24 помогло сгенерировать модель для предсказания риска рецидива у больных, получающих гормонотерапию, с помощью предоперационного эндокринного прогностического индекса PEPI [41]. Этот индекс составляется по данным, полученным после операции, и включает размер опухоли, состояние лимфатических узлов, уровень Ki-67, балл по Allred-y. В сумме получается 0, 1—3 балла и больше 4 [41], при этом соответствующие риски рецидива 10, 23 и 48%. Гормональная терапия может быть эффективной у больных с люминальным А РМЖ, так как 25% таких больных имеют балл PEPI 0 [41]. Прогностическую силу можно увеличить, добавляя данные о рецепторах прогестерона [42]. Анализ двух мультицентровых рандомизированных клинических исследований II фазы (HORGEN и CARMINA02), в которых сравнивались результаты неоадъювантного лечения анастрозолом и фульвестрантом у больных с HR+/HER2- РМЖ в постменопаузе показал, что PEPI может идентифицировать группу больных с неблагоприятным прогнозом, которым можно было бы продолжить адъювантную гормонотерапию [43]. PEPI может стать предиктором для оценки безрецидивной выживаемости пациенток с РМЖ после неоадъювантной эндокринной терапии [43]. Больные ранним раком с PEPI, равным 0, приобретают минимальный выигрыш от дополнения системной адъювантной гормонотерапии к неоадъювантной [43]. Новый подход к прогнозу и планированию гормонотерапии сформулировали M. Ellis и соавт. [44]. Они предложили ввести в клиническую практику изучение экспрессии ароматазы в опухолевых клетках и в клетках стромы иммуногистохимическим методом. Авторы нашли динамику изменения аутокринного эстрогенного синтеза в люминальных опухолях и рекомендовали этот тест для прогнозирования РМЖ. К сожалению, пока предложенный метод не нашел широкого практического применения.

Заключение

Таким образом, приведенные данные литературы отражают ряд перспективных направлений в лечении раннего люминального РМЖ. Реализация этих направлений способствовала бы дальнейшей деэскалации хирургического лечения при раннем РМЖ. Неоадъювантная гормонотерапия у больных в постменопаузе с люминальным А и В Her2-neu негативном РМЖ должны основываться на использовании ингибиторов ароматазы и CDK4/6. Для успешного проведения данного лечебного подхода нужна разработка более индивидуализированных методов оценки лечебного патоморфоза и точных параметров стратификации риска рецидивов заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guo F, Kuo YF, Berenson AB. Breast cancer incidence by stage before and after change in screening guidelines. *Am J Prev Med.* 2019; 56:100-108. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.08.018
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversann, I. Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost').* Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2021. (In Russ.).
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164-172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8
5. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) *Ann. Oncol.* 2013;24:2278-2284. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182
6. Ke Yu, Xu Chi, Feng Wang, Hua Wang, Identification of the new molecular subtypes related to inflammation in breast cancer *Medicine (Baltimore)* 2024; 103(19): e38146. https://doi. org/10.1097/MD.0000000000038146
7. Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(Suppl 1):33-43. https://doi.org/10.1007/s10549-007-9701-x
8. Eggemann H, Bernreiter AL, Reinisch M, Loibl S, Taran FA, Costa SD, Ignatov A. Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: prospective cohort analysis. *Br J Cancer.* 2019;120(3):301-305. https://https://doi.org/10.1038/s41416-018-0369-2
9. Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Med J.* 2020;61(4):317-322. https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.4.317
10. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P, Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541-1557. https:/doi.org/10.1093/annonc/mdz235
11. Yamamoto Y, Goto-Yamaguchi L,Masako Takeno M, Mutsuko Yamamoto-Ibusuki M, Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive primary breast cancer *Chin Clin Oncol.* 2020;9(3):30. https://doi.org/10.21037/cco.2020.03.02
12. Hurvitz S.A., Bardia A, Quiroga V, Park Y.H, Blancas I, José Luis Alonso-Romero J.L. et al. Neoadjuvant palbociclib plus either giredestrant or anastrozole in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (coopERA Breast Cancer): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study *Lancet Oncol* 2023; 24: 1029-41 https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00268-1
13. Jones V, Schroeder M.C, Roberson M. L, De Andrade J, Lizarraga I.M. Differential response to neoadjuvant endocrine therapy for Black/African American and White women in NCDB. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;203(1):125-134. https://doi.org/10.1007/s10549-023-07106-8

14. van de Ven S, Smit V.T, Dekker T.J, Nortier J.V. R, Kroep J.R. Discordances in ER, PR and HER2 receptors after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2011;37:422-30. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.11.006
15. Xi Jin, Yi-Zhou Jiang, Sheng Chen, Ke-Da Yu, Zhi-Ming Shao, Gen-Hong Di. Prognostic value of receptor conversion after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a prospective observational study. *Oncotarget.* 2015;6:9600-11. https://doi.org/10.18632/oncotarget.3292
16. Ferraro E,Fornier M.N. Molecular downstaging: a new paradigm for neoadjuvant endocrine therapy *Ann Transl Med*. 2020; 8(24): 1694. https://doi.org/10.21037/atm-20-5406
17. Carpenter R, Doughty J.C, 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):569-576. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2835-8
18. Burstein H.J, Curigliano G, Loibl S, Dubsky P, Gnant M, Poortmans P et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541-1557. https:/doi.org/10.1093/annonc/mdz235
19. Madigan L.I, Dinh P, Graham J.D. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res.* 2020; 22: 77. https://doi.org/10.1186/s13058-020-01314-6
20. Fontein D.B, Charehbili A, Nortier J.W, Kranenbarg M,E, Kroep J.R, Putter H et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial. *Eur J Cancer.* 2014;50(13):2190-2200. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.010
21. Sirico M,Virga A, Conte B, Urbini M, Ulivi P, Gianni C, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for luminal breast tumors: State of the art, challenges and future perspective *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;181:103900. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103900
22. Allevi G., Strina C., Andreis D., Zanoni V., Bazzola, L., Bonardi, S. 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: 1587-1592. https://doi.org/10.1038/BJC.2013.151
23. Pariser A.C., Sedghi T., Soulos P.R., Killelea B., Gross C.,P., Mougalian S.,S. Utilization, duration, and outcomes of neoadjuvant endocrine therapy in the United States. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(2):419-426. https://doi.org/10.1007/s10549-019-05397-4
24. Prat A, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Ribociclib plus letrozole versus chemotherapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, luminal B breast cancer (CORALLEEN): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):33-43. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30786-7
25. Johnston S, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Clinical Trial Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00694-5
26. Loibl S, Marmé F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim S, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1518-1530. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03639
27. Rao P, Tullai J, Aspesi P, Mapa F Cohran N Sigoillot F al. Characterization of cancer cell lines made senescent by exposure to ribociclib, doxorubicin, or TGFβ1, and identification of genes required for entry into senescence and sensecent cell survival..In: AACR Annual Meeting 10-15 April and 17-21 May 2021. *Cancer Research*. 2021; 81 (13_Supplement): 2025 https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-2025
28. Peuker CA, Yaghobramzi S, Grunert C, Keilholz L,Gjerga E, Hennig S et al. Treatment with ribociclib shows favourable immunomodulatory effects in patients with hormone receptor-positive breast cancer-findings from the RIBECCA trial. *Eur, J Cancer* 2022;162: 45-55. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.025
29. Hamilton E, Spring L, Fasching P, Franco S, DeBoer RH, Cortes J et al. Pooled analysis of post-progression treatments after first-line endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in the MONALEESA-2, -3, and -7 studies. In: SanAntonio Breast Cancer Symposium, San Antonio,TX, 6-10 December 2023. *Cancer Res*. 2023; 83 (5_Supplement): P4-01-42. https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-P4-01-42
30. Petroni G, Formenti SC, Chen-Kiang S, Galuzzi L. Immunomodulation by anticancer cell cycle inhibitors. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 669-679. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0300-y
31. Goel S, DeCristo MJ, McAllister SS, Zhao JJ. CDK4/6 inhibition in cancer: beyond cell cycle arrest. *Trends Cell Biol*. 2018;28(11):911-925. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.07.002
32. Hong T, Hogger AC, Wang D, Qi Pan, Gansel J, Engleitner Th, et al. CDK4/6 inhibition initiates cell cycle arrest by nuclear translocation of RB and induces a multistep molecular response. *Cell Death Discovery.* 2024; 10: 453. https://doi.org/10.1038/s41420-024-02218-6
33. 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(16):2630-7. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.8391
34. Семиглазова Т., Цырлина Е., Полторацкий А., Бусько Е., Семиглазов В., Артемьева А. и др. Метформин и меланотонин в неоадъювантной гормонотерапии местно-распространенного рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(5):612-619. Semiglazova T, Tsirlina E, Poltoratskii A., Bus'ko E, Semiglazov V., Artem;eva A, Ivanov S, Bershtein L, at al Melatonin and metformin in neoadjuvant hormonotherapy in locally advanced breast cancer. *Voprosi Oncologii*. 2018; 64(5):612-619. (In Russ.). https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-612-619
35. Miller WR, Dixon, JM, Macfarlane L, Cameron D, T.J. Anderson T.A. Pathological features of breast cancer response following neoadjuvant treatment with either letrozole or tamoxifen. *European Journal of Cancer.* 2003; 39 (4): 462-468. https://doi.org/ 10.1016/s0959-8049(02)00600-7
36. Inda MA, Blok EJ, Kuppen PJK, Charehbili A, den Biezen-Timmermans EC, van Brussel A et al. Estrogen Receptor pathway activity score to predict clinical response or resistance to neo-adjuvant endocrine therapy in primary breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 2019;19(2):680-89. https://doi.org/ 10.1158/1535-7163.MCT-19-0318
37. Ueno T, Saji S, Masuda N, Iwata H, Kuroi K, Sato N et al. Changes in recurrence score by neoadjuvant endocrine therapy of breast cancer and their prognostic implication. *ESMO Open*. 2019;4(1): pe000476. https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000476
38. 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):917-923. https://doi.org/10.1002/jso.24610
39. Giridhar KV, Liu MC. Available and emerging molecular markers in the clinical management of breast cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019;19(10):919-28. https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1664901
40. Goncalves R, Ma C, Luo J, Suman V, Ellis MJ. Use of Neoadjuvant Data to Design Adjuvant Endocrine Therapy Trials for Breast Cancer. *Nat Rev Clin Onc*ol. 2012;9:223-9. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.21
41. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar A.S et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. Comparative Study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(19):1380-8. https://doi.org/10.1093/jnci/djn309
42. Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R et al., Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):203-209. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.4134
43. Lerebours F, Pulido M, Fourme E, Debled M, Becette V, Bonnefoi H, et al. Predictive Factors of 5-Year Relapse-Free Survival in HR+/HER2- Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Endocrine Therapy: Pooled Analysis of Two Phase 2 Trials. *Br J Cancer*. 2020; 122:759-65. https://doi.org/10.1038/s41416-020-0733-x
44. Ellis MJ, Miller WR, Tao Y, Evans DB, Chaudri Ross HA, Miki Y, et al. Aromatase Expression and Outcomes in the P024 Neoadjuvant Endocrine Therapy *Trial. Breast Cancer Res Treat*. 2009;116:371-8. https://doi.org/10.1007/s10549-008-0161-8

Поступила 05.12.2024
Received 05.12.2024
Принята в печать 07.02.2025
Accepted 07.02.2025