

# НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ЭНДОКРИННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

(Москва, Россия)

А.А. Завьялов, А.И. Тырышкин, С.В. Варламова

## NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY FOR BREAST CANCER: STATE OF THE ART

**А.А. Завьялов**

Руководитель Онкологического центра ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Федерального медико-биологического агентства, доктор медицинских наук, профессор.  
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23.  
SPIN-code: 5087-2394.  
Orcid: 0000-0003-1825-1871.

**А.И. Тырышкин**

Ординатор кафедры онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна», Федерального медико-биологического агентства.  
123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, стр. 8.  
SPIN-code: 3473-9049.  
Orcid: 0009-0006-9162-8777.

**С.Е. Варламова**

Заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии Онкологического центра ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Федерального медико-биологического агентства.  
SPIN-code: 3599-2784.

**A.A. Zavialov**

Head of the Oncological Center of the International Office, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Doctor of Medical Sciences, Professor.  
123098, Moscow, st. Marshala Novikova, 23.  
SPIN-code: 5087-2394.  
Orcid: 0000-0003-1825-1871.

**A.I. Tyryshkin**

Resident of the Department of Oncology and Radiation Medicine with a course of medical physics of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education of the International Office, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency.  
123098, Moscow, st. Zhivopisnaya, 46, build. 8.  
SPIN-code: 3473-9049.  
Orcid: 0009-0006-9162-8777.

Head of the Department of Antitumor Drug Therapy of the Oncological Center of the International Office, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency.  
SPIN-code: 3599-2784.

При местнораспространенном раке молочной железы (PMЖ) неoadъювантное лечение, как правило, позволяет добиться положительных результатов, которые имеют особое значение при HER2-положительном и трижды негативном подтипах. При этом его роль в лечении люминального HER2-негативного ER+/HER2-рака молочной железы все еще обсуждается из-за низких показателей морфологического полного ответа и ограниченной значимости данного фактора как предиктора долгосрочных результатов. В то же время назначение неoadъювантной химиотерапии больным, у которых подтвержден местнораспространенный ER+/HER2-рак, широко используется в клинической практике. Неoadъювантная гормональная терапия все еще сохраняет нереализованный потенциал в лечении этой подгруппы больных, особенно у пожилых и коморбидных пациентов.

В этом материале мы представляем результаты применения Тамоксифена и/или ингибиторов ароматазы, а также ингибиторов CDK4/6 и PI3K/mTOR в неoadъювантном режиме. Мы также обсуждаем вопросы, касающиеся оптимальной продолжительности лечения, и демонстрируем сравнение эффективности использования гормональной и химиотерапии в неoadъювантном режиме у различных групп пациентов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadъювантное лечение, гормональная терапия.

In locally advanced breast cancer, neoadjuvant treatment has led to significant successes, which are of particular importance in the HER2-positive and triple-negative subtypes. However, its role in the treatment of luminal HER2-negative ER+/HER2-breast cancer is still under debate, due to low morphological complete response rates and limited significance of this factor as a predictor of long-term outcomes. At the same time, the administration of neoadjuvant chemotherapy to patients with locally advanced ER+/HER2-cancer is widely used in clinical practice. Neoadjuvant hormone therapy still holds untapped potential in the treatment of this subgroup of patients, especially in elderly and comorbid patients.

In this paper, we present the results of neoadjuvant use of tamoxifen and/or aromatase inhibitors, as well as CDK4/6 and PI3K/mTOR inhibitors. We also discuss issues related to the optimal duration of treatment and show a comparison of the efficacy of neoadjuvant hormonal therapy and chemotherapy in different patient groups.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant treatment, hormone therapy.

## Введение

Рак молочной железы является гетерогенным заболеванием как с генетической, так и с фенотипической точки зрения [1]. В разделении PMЖ на молекулярно-биологические подтипы основное значение имеют следующие факторы: экспрессия рецепторов эстрогена (ER) и/или рецепторов прогестерона (PgR), экспрессия и/или амплификация врожденного гена эпидермального фактора роста 2 (HER2).

В настоящее время выделяют 5 молекулярно-биологических подтипов PMЖ, которые определяют клинические, патологические и молекулярные свойства опухоли, а также являются ключевыми факторами, преддрежающими прогноз течения и эффективность системной лекарственной терапии: люминальный A (LumA); люминальный B, HER2-отрицательный (LumB-); люминальный B, HER2-положительный (LumB+); HER2-положительный, не люминальный (HER2+) и тройной негативный (TNBC).

Разделение PMЖ на подгруппы имеет ключевое значение из-за соответствующих различий с точки зрения прогноза и терапевтических возможностей [2].

Хотя подавляющее большинство случаев рака молочной железы диагностируется на ранней стадии, до 20% PMЖ выявляется на III-IV стадиях. Неoadъювантная химиотерапия (НХТ) в настоящее время является стандартом лечения местнораспространенного рака молочной железы. Первоначально НХТ проводили, чтобы увеличить частоту органосохраняющих операций у пациенток с местнораспространенным PMЖ [3]. Последующие исследования показали, что достижение полного патологического ответа (pCR), определяемого

как ypT0 ypN0, также коррелирует с благоприятными отдаленными клиническими исходами [4]. НХТ демонстрирует наилучшие результаты у пациенток, у которых диагностирован HER2-положительный и трижды-негативный PMЖ. Для них pCR регистрируется в 50–60% случаев [5], в то время как при люминальном раке данные показатели значительно ниже: здесь pCR достигается в среднем только у 10–20% пациенток [6]. Действительно, ER-положительные опухоли обычно считаются менее чувствительными к химиотерапии по сравнению с другими подтипами [7]. В этой подгруппе пациенток разумной альтернативой цитотоксической химиотерапии может быть неoadъювантная гормональная терапия (НГТ).

НГТ уже давно оценивается в клинических исследованиях [8]. У пациенток, получающих НГТ, доказанная эффективность сочетается с хорошей переносимостью. Как правило, это приводит к высокой комплаентности и, соответственно, высокой приверженности терапии, особенно у ослабленных и пожилых пациенток. Немаловажным фактором также является относительно невысокая стоимость препаратов данной группы, а также меньшая трудозатратность при их применении со стороны медицинских учреждений, особенно по сравнению с НХТ [9]. В последние годы интерес к НГТ возобновился – в основном, из-за растущего числа исследований новых препаратов в сочетании с уже известными гормональными агентами у пациенток с диагнозом: ER-положительный PMЖ. В данной статье мы представляем доступные данные о НГТ и обсуждаем наиболее важные выводы о данной терапевтической стратегии.

## Тамоксифен

Тамоксифен был первым гормональным препаратом, который использовался в клинических исследованиях в качестве неoadъювантного гормонального агента. Обнадёживающие данные пилотных исследований Тамоксифена, используемого в качестве альтернативы хирургическому вмешательству у пожилых и ослабленных пациентов [10], привели к решению о проведении масштабного проспективного рандомизированного клинического исследования. В исследование, проведенное Robertson J.F. et al., было включено 137 пациентов с операбельным раком молочной железы с положительной реакцией на гормональные рецепторы (HR+), которые получали Тамоксифен в дозе 40 мг в день или подвергались хирургическому вмешательству. Через 6 месяцев терапии 55% пациентов, получавших Тамоксифен, ответили на терапию. Даже если процент местных рецидивов в группе Тамоксифена был выше (44% против 22%), различий в ОВ не было обнаружено [11]. Сходные результаты были получены и в другом исследовании, включавшем 200 пациентов старше 70 лет: процент локальных рецидивов был выше у пациентов, получавших Тамоксифен (20 мг в сутки). Однако выживаемость через 6 лет наблюдения статистически не отличалась [12]. В дальнейшем монотерапия Тамоксифеном сравнивалась со схемой комбинированного лечения: операция+Тамоксифен. Наиболее релевантным было исследование GRETA, в ходе которого была предложена тактика выполнения «минимального» хирургического вмешательства с последующим назначением Тамоксифена. Это было признано наиболее подходящим лечением для пожилых пациентов [13].

## Анастрозол

Открытие ингибиторов ароматазы (ИА) третьего поколения (Летрозол, Анастрозол и Экземестан) в качестве предпочтительного варианта для пациентов с диагнозом «ER+метастатический рак молочной железы в постменопаузе» [14] подняло вопрос о том, могут ли их преимущества быть использованы при лечении ранних стадий заболевания. Исследования, изучавшие возможность применения ИА в неoadъювантном ключе, продемонстрировали многообещающие результаты.

Так, в пилотном исследовании приняли участие 24 пациентки в постменопаузе, получавшие Летрозол 2,5 мг или 10 мг в виде НГТ. Через три месяца терапии у всех пациенток в группе 2,5 мг и девяти в группе 10 мг был зарегистрирован ответ на терапию (5 полных ответов и 16 частичных). Примечательно, что 15 пациенток, которые изначально были кандидатками на мастэктомию, достигли результата, позволившего провести радикальную резекцию МЖ [15].

Последующее исследование оценивало эффективность Анастрозола в качестве предоперационной терапии у пациенток, у которых был ER+рак молочной

железы. Двадцать четыре пациентки получали Анастрозол в дозах 1 или 10 мг в течение трех месяцев до операции. У большинства пациенток были диагностированы опухоли cT2 или cT3 стадий. Результаты показали уменьшение объема опухоли в среднем на 85% у пациенток, получавших Анастрозол в дозе 1 мг. Из 17 пациентов, которые были кандидатами на мастэктомию, 15 подходили для органосохранного оперативного лечения по завершению неoadъювантной терапии [16].

Следующим шагом явилось сравнение неoadъювантного применения ИА и Тамоксифена.

В исследовании P024 сравнивали применение Летрозол 2,5 мг и Тамоксифена 20 мг у 337 женщин в постменопаузе с диагнозом «ER+/PR+рак молочной железы». Первичной конечной точкой был объективный ответ на лечение. Все зарегистрированные пациентки не подходили для органосохранного лечения, а 14% на момент постановки диагноза не подлежали хирургическому вмешательству. Полученные результаты показали значительно более высокий уровень объективных ответов в группе Летрозол (55% против 36%). Как следствие, более высокому проценту пациенток в группе Летрозол в конце НГТ стала доступна опция радикальной резекции МЖ (45% против 35%) [17].

В другом исследовании сравнивали использование Летрозол и Анастрозол в разных дозировках с Тамоксифеном у женщин при наличии РМЖ ER+ в постменопаузе. Размер выборки был меньше. Тем не менее удалось сделать некоторые интересные выводы: Летрозол и Анастрозол показали одинаковую эффективность, достигнув лучшего клинического ответа по сравнению с Тамоксифеном. Также важно отметить, что иммуногистохимический (ИГХ) анализ биоптатов и послеоперационного материала показал значительное снижение Ki-67 у пациентов, получавших Летрозол и Анастрозол [18].

Эффективность Анастрозола была подтверждена в исследованиях PROACT и IMPACT. Первое представляет собой исследование фазы III, в котором сравнивали 12-недельный курс Анастрозола в дозе 1 мг с Тамоксифеном в дозе 20 мг в качестве НГТ при ER+раке молочной железы. Первичной конечной точкой был объективный ответ. У пациентов, получавших исключительно НГТ, Анастрозол превосходил Тамоксифен (объективный ответ, 36,6% против 24,2% при ультразвуковой оценке; 48,6% против 35,8% при клинической оценке).

Исследование IMPACT также было исследованием III фазы. В нем сравнивали 1 мг Анастрозола, 20 мг Тамоксифена или их комбинацию в качестве НГТ в течение 12 недель [19]. Первичной конечной точкой исследования был объективный ответ. У исследования IMPACT была и вторичная цель: оценить, может ли неoadъювантное лечение обозначить конечные точки, способные предсказать клинические исходы

в условиях адьювантного лечения. По дизайну исследование IMRACT было эквивалентно исследованию АТАС, посвященному изучению эффективности Анастрозола в качестве адьювантной терапии [20]. Результаты показали, что между тремя группами (Анастрозол, 37%, Тамоксифен, 36% и комбинация, 39%) не было различий в отношении объективного ответа. Однако стоит отметить, что среди пациенток, изначально нуждавшихся в мастэктомии, процент тех, которым в результате НГТ оказался доступен вариант радикальной резекции, был значительно выше в группе получавших Анастрозол, нежели у тех, кто получал Тамоксифен (46% против 22%).

Экземестан также был протестирован в качестве препарата для неoadьювантной терапии у 42 пациенток в постменопаузе с диагнозом: местнораспространенный рак молочной железы ER+. Экземестан применяли в виде монотерапии в течение 16 недель. У 73,7% пациенток в группе Экземестана и 57,1% пациенток в контрольной группе был достигнут результат, позволяющий провести органосохраняющую операцию. [21]. Под руководством В.Ф. Семиглазова было проведено рандомизированное клиническое исследование, в котором сравнивали трехмесячный курс Экземестана или Тамоксифена у 151 пациента в качестве предоперационного лечения [22]. Первичной конечной точкой был объективный ответ. У большего числа пациентов в группе Экземестана был ответ на лечение (Экземестан 76% по сравнению с Тамоксифеном 40%) и чаще выполнялась радикальная резекция (Экземестан 37% по сравнению с Тамоксифеном 20%).

Основываясь на полученных результатах, исследование ACOSOG Z1031 рассмотрело вопрос о том, существует ли какой-либо конкретный ИА, превосходящий другие. В этом исследовании II фазы 377 больных РМЖ с ER+ были рандомизированы для получения Анастрозола, Экземестана или Летрозолола в качестве предоперационного лечения. Результаты показали, что между всеми тремя группами не было различий в отношении хирургических результатов и снижения ki-67. По существу, три препарата были биологически эквивалентны [23].

### Длительность терапии

Опыт, полученный в ходе клинических испытаний неoadьювантной цитотоксической химиотерапии, предполагает, что предпочтительная длительность НГТ находится в диапазоне от 3 до 6 месяцев. В клинической практике пациентам обычно предлагается временное окно продолжительностью от 3 до 4 месяцев терапии, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что этого периода может быть недостаточно.

В нескольких исследованиях изучалась более длительная (>6 месяцев) НГТ с целью определения оптимального эффекта лечения и предела максимального ответа. В исследование фазы II было включено 32 пациента, получавших Летрозол в течение 4–8 месяцев

до операции. Все пациенты считались непригодными для органосохранного лечения при постановке диагноза из-за распространенности заболевания. Первичной конечной точкой была регрессия опухоли и соответствие критериям радикальных резекций (РР). Результаты показали, что большинство пациентов достигли частичного или полного ответа в течение первых 4 месяцев. Однако пролонгация НГТ привела к дополнительному преимуществу в отношении уменьшения объема опухоли: 67% против 64% через 8 и 4 месяца соответственно,  $p=0,05$  [24].

В другое исследование было включено 182 пациентки, получавших неoadьювантную терапию Летрозолом в течение трех месяцев или дольше. Среди них 63 человека принимали Летрозол более 3-х месяцев, 38 – более 12-ти месяцев и 23 – более 24-х месяцев. Основной причиной пролонгации Летрозолола был недостаточный ответ на терапию для выполнения РР. Результаты показали постоянное снижение среднего клинического объема опухоли у пациентов, принимавших Летрозол более трех месяцев [25].

В проспективное рандомизированное исследование было включено 120 пациенток, которые получали Летрозол в течение 4-х месяцев (группа А), 8-ми месяцев (группа В) или 12-ти месяцев (группа С) перед операцией. Все пациентки находились в менопаузе. Первичной конечной точкой был клинический ответ. Результаты показали, что большинство ответов (частичных+полных) наблюдались у пациенток, принимавших Летрозол в течение 12-ти месяцев. Это привело к более высокой частоте радикальных резекций в группе С по сравнению с группами В и А, хотя и в статистически незначимой степени [26]. Дальнейшее исследование, направленное на определение оптимальной продолжительности НГТ, показало, что медиана составила 7,5 месяцев [27].

### Сравнение эффективности НХТ и НГТ

Как указывалось ранее, ER+ HER2-отрицательные опухоли молочной железы считаются менее чувствительными к химиотерапии по сравнению с другими подтипами. Но на сегодняшний день исследований, сравнивающих цитотоксическую и гормональную терапию в условиях неoadьювантного лечения, явно недостаточно.

В рандомизированном исследовании III фазы Kim H.J. et al. сравнили 24-недельную неoadьювантную химиотерапию с неoadьювантной эндокринной терапией с использованием Тамоксифена и Гозерелина у пациенток с диагнозом: РМЖ ER+ в пременопаузе. Первичной конечной точкой исследования была скорость клинического ответа, определяемая с помощью МРТ. В окончательный анализ были включены 174 пациентки. Частота ответа, по данным МРТ, была значительно выше у пациенток, получавших химиотерапию (83,7% против 52,9%). О токсичности, связанной с лечением, 3-4 степени сообщалось у

19 пациенток в группе химиотерапии и ни у одной пациентки в группе эндокринной терапии [28].

В исследовании Zhang J. et al. изучался вопрос, является ли НГТ альтернативой НХТ у пациенток с ER+/HER2-инвазивной протоковой карциномой молочной железы. Исходы пациенток, получавших различное неоадьювантное лечение, продемонстрировали значительные различия. Патологические ответы были значительно более выраженными в группе НХТ, чем в группе НГТ (например, полный патоморфологический ответ: 12,5% по сравнению с 6,2%; снижение стадии: 34,7% по сравнению с 20,0%) Более того, хотя клинические стадии, включая стадию cT и стадию cN, были сходными между группами, патологические стадии были значительно более высокими в группе НГТ, чем в группе НХТ (например, стадия III: 34,5% против 25,1%), что указывает на плохой патологический ответ после НГТ. Уровень смертности был выше в группе НГТ, чем в группе НХТ (26,2% против 14,3%). Однако существенных различий в показателях выполнения органосохраняющих операций в группах НХТ и НГТ не наблюдалось (40,0% против 37,9%) [29].

Исследование GEICAM/2006-03 – еще одно исследование II фазы, в котором приняло участие 95 пациенток, получавших химиотерапию или Экземестан перед операцией [30]. Важно отметить, что в данном исследовании также принимали участие пациентки в пременопаузе. Пациентки были рандомизированы для получения четырех циклов Эпирубицин-Циклофосфамида, за которыми следовали четыре цикла Доцетаксела или Экземестана (плюс Гозерелин у пациенток в пременопаузе) в течение 24 недель. Первичной конечной точкой был клинический ответ, оцененный с помощью МРТ молочной железы. В целом результаты показали, что клинический ответ был несколько более благоприятным у пациенток, получавших химиотерапию, по сравнению с пациентками, получавшими Экземестан (66% против 48%). Это различие достигло полной статистической значимости у женщин в пременопаузе (n=24) (75% против 44%).

Систематический обзор и метаанализ, включавший 20 исследований и 3490 пациентов, не показали существенных различий между эндокринной терапией ИА и неоадьювантной химиотерапией с точки зрения частоты клинического ответа и частоты выполнения органосохраняющих операций. Однако стоит отметить, что отсутствие отличий в данных показателях происходило на фоне более тяжелой токсичности у пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию (НХТ) [31]. Относительно недавно был представлен ретроспективный анализ 140 пациенток с диагнозом РМЖ ER+ HER2-, перенесших НХТ или НГТ. Пациентки получали гормональную терапию до достижения максимального клинического ответа. Приблизительно 50% пациенток в группе химиотерапии получали комбинацию антрациклинов, такса-

нов и препаратов платины. Результаты не показали различий в отношении ответа на лечение. Медиана продолжительности наблюдения составила 4 года. Не было выявлено различий и в отношении частоты регионарных и отдаленных метастазов в обеих группах [32].

В крупнейшем на сегодняшний день ретроспективном исследовании оценивалось около 6000 пациенток, из которых 855 получили НГТ и 5087 – НХТ. При сравнении характеристик пациенток те, кто получал НГТ, были старше, с большим количеством сопутствующих заболеваний и меньшими опухолями. Скорректированная десятилетняя ОВ не показала различий в релевантных исходах в группах исследования [33].

## Факторы прогноза

«Гормональный» подход в неоадьювантной терапии демонстрирует результаты, которые в последнее время возобновили интерес к этой опции. Так, все больше внимания уделяется выявлению надежных прогностических маркеров эффективности проводимой терапии и возможному развитию резистентности.

Информация из базы данных исследований P024 использовалась для создания предоперационного эндокринного прогностического индекса (PEPI). Оценка PEPI включала патологическую стадию опухоли, поражение лимфоузлов, экспрессию ER и экспрессию Ki67 (%), которые демонстрировали независимую прогностическую роль в отношении рецидива и смерти после рецидива. Оценка PEPI была подтверждена с использованием результатов исследования IMPACT [34], при этом более благоприятные исходы были показаны у пациентов с опухолями T1 и оценкой PEPI – 0, т.е. с Ki67 менее 2,7% и экспрессией ER.

Исследования P024, IMPACT и ACOSOGZ0131 показали, что снижение значений Ki67 коррелирует с лучшей безрецидивной выживаемостью (БРВ) при многомерном анализе. Ki67, оцененный через 2–4 недели лечения, в настоящее время является наиболее приемлемым маркером эффективности НГТ, и его снижение часто используется в качестве клинической конечной точки в рандомизированных исследованиях. При этом значение Ki67>10% после лечения обычно считается точкой отсека пациентов, не ответивших на лечение. Этот порог был предложен на основании результатов исследований IMPACT и POI [35], которые показали, что значение Ki67>10% после 1 месяца терапии было связано с более высоким показателем PEPI и худшим показателем БРВ [36].

Однако использование показателя PEPI и Ki67 в качестве прогностических биомаркеров связано с ограничениями, которые могут частично снизить их эффективность и надежность. Прежде всего, при биопсии опухоли удаляется только небольшая часть опухолевой массы и, таким образом, реальная популяция опухолевых клеток может отражаться не-

адекватно. На этом основании до сих пор обсуждается вопрос о рассмотрении среднего значения Ki67 из нескольких биоптатов вместо одного-единственного значения Ki67.

Валидация основанной на биомаркерах стратегии лечения женщин в постменопаузе с диагнозом «ER+ HER2-инвазивный рак молочной железы» также является целью исследования ALTERNATE [37]. В этом рандомизированном клиническом исследовании фазы III женщины в постменопаузе с cT2–4 N0–3 M0 ER+ HER2-инвазивным раком молочной железы были рандомизированы для (I) неoadъювантного получения Анастрозола с последующей операцией, а затем Анастрозола в течение 4,5 лет; (II) неoadъювантного получения Фулвестранта, хирургического вмешательства, затем Фулвестранта в течение первых 18 месяцев и затем Анастрозола в течение 3 лет; и (III) комбинации Анастрозола и Фулвестранта. Стратегия лечения была основана на оценке Ki67 через 4 и через 12 недель НГТ, а также оценке предоперационного эндокринного прогностического индекса (оценка RERI). Для женщин с опухолью Ki67 > 10% через 4 недели (обязательно) или 12 недель (по желанию) НГТ был рекомендован переход на неoadъювантную химиотерапию. Точно такие же рекомендации были даны для женщин, завершивших 6 месяцев НГТ и имеющих pT3/4 или pN1–3, или Ki67 > 2. В 7% случаев было рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии.

В исследовании Dixon J.M. et al. ретроспективно изучалась эффективность НГТ или НХТ при местнораспространенном дольковом раке молочной железы. Этот подтип составляет 10–15% всех случаев РМЖ и характеризуется более высокой экспрессией гормональных рецепторов, меньшей категорией степени гистологической злокачественности (Grade), значениями Ki67 ниже по сравнению с протоковой карциномой. Пилотное исследование с Летрозолом в качестве неoadъювантной терапии показало хорошие клинические результаты у пациенток с лобулярным раком (76% среднего уменьшения объема опухоли, определяемого клинически, и 73% среднего уменьшения объема опухоли, оцененного с помощью ультразвукового исследования после 3-х месяцев терапии) [38].

### Внедрение новых схем НГТ

Неoadъювантная эндокринная терапия широко использовалась в клинических испытаниях в качестве платформы для тестирования новых препаратов и разработки адъювантных схем терапии. Добавление новых препаратов к неoadъювантной эндокринной терапии имеет большое значение: оно позволяет провести полную оценку фармакодинамических и фармакокинетических показателей тестируемых препаратов, тем самым расширяя возможности разработки новых лекарственных средств и помогая понять механизмы резистентности.

Терапия ингибиторами ароматазы сочеталась с различными агентами, но ни один из них не приводил к улучшению клинических результатов [39]. Прорыв случился при получении ингибиторов CDK 4/6 (Палбоциклиб, Рибоциклиб, Абемациклиб) – инновационного класса препаратов, одобренных для применения в первой и второй линии при метастазировании в комбинации с ингибиторами ароматазы или Фулвестрантом. Основанием явились данные об улучшении выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в исследованиях III фазы [40].

Даже если дизайн исследования, первичные конечные точки и количество пациентов различаются от исследования к исследованию, предварительные результаты показали некоторые аналогии: частота ответа Ki67 и остановки клеточного цикла, определяемой как Ki67 < 2,7%, выше при применении комбинированной стратегии по сравнению с одной гормональной терапией [41]. При этом все еще обсуждается вопрос о том, приводит ли очевидный лучший антипролиферативный эффект ингибитора ароматазы в сочетании с ингибиторами CDK4/6 к клинической пользе.

Комбинированная стратегия, направленная на повышение эффективности НГТ, также включает ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR. Нарушение регуляции пути PI3K-AKT-mTOR является хорошо известным механизмом первичной или вторичной эндокринной резистентности [42]. Были протестированы несколько агентов, воздействующих на этот путь, например, Эверолимус – ингибитор mTOR, и Аппелисид – ингибитор PI3K, показавшие клиническую пользу при прогрессировании заболевания [43]. Эверолимус также оценивался в качестве неoadъювантной терапии; в исследовании II фазы сравнивали четырехмесячный курс Летрозолола плюс плацебо или Летрозолола плюс Эверолимус у 270 пациенток, больных раком молочной железы в постменопаузе. Первичной конечной точкой был клинический ответ (уменьшение опухолевого очага). Эффект был выше в группе Летрозолола плюс Эверолимус (68,1% против 59,1%) [44]. Совсем недавно ингибитор PI3KCA Тазелисид был исследован в комбинации с Летрозололом в качестве неoadъювантной терапии. Результаты исследования LORELEI показали, что добавление Тазелисида к Летрозололу перед операцией значительно улучшило клинические исходы у пациенток с подтвержденным раком молочной железы ER+HER2-. Важно отметить, что Тазелисид показал большую эффективность среди пациентов, у которых на исходном уровне была обнаружена мутация в гене PIK3CA в тканях опухоли [45].

### Заключение

Совокупность знаний о неoadъювантной гормонотерапии резко возросла за последние годы. С клинической точки зрения НГТ представляет со-

бой вполне осуществимый и эффективный вариант лечения, особенно у пациенток в постменопаузе с диагностированными люминальными типами РМЖ. При этом золотым стандартом является использование ИА перед операцией в течение 3–6 месяцев. Многообещающая терапевтическая стратегия представлена комбинацией ИА и ингибиторов CDK4/6 или ингибиторов пути PI3K-AKT-mTOR.

Тем не менее некоторые внутренние ключевые проблемы остаются нерешенными. Оптимальная продолжительность лечения еще не установлена, а эффективность НГТ у пациенток в пременопаузе окончательно не доказана. Также важной проблемой

использования гормонотерапии и препаратов из групп ингибиторов CDK4/6 или ингибиторов пути PI3K-AKT-mTOR в неoadъювантном лечении является возможность их дальнейшего применения при прогрессировании заболевания.

Однако стоит отметить, что помимо клинических аспектов, НГТ в настоящее время имеет широкий спектр приложений в исследованиях, поскольку она обеспечивает универсальную основу для тестирования новых терапевтических агентов, выявления и оценки прогностической значимости биомаркеров, а также выяснения механизмов эндокринной резистентности.

## Список литературы

1. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., Van De Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross U.T., Johnsen H., Akslen L.A., et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature*. – 2000. – Vol. 406. – P. 747–752.
2. McGivney W.T. The National Comprehensive Cancer Network // *Cancer*. – 1998. – Vol. 82. – P. 2057–2060.
3. Puglisi F., Follador A., Minisini A.M., Cardellino G.G., Russo S., Andreetta C., Di Terlizzi S., Piga A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: Further evidence of their limited indications // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 263–266.
4. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., André F., Tordai A., Mejia J.A., Symmans W.F., Gonzalez-Angulo A.M., Hennessy B., Green M., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1275–1281.
5. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H., Roman L., Tseng L.-M., Liu M.-C., Lluch A., Staroslawska E., De La Haba-Rodriguez J., Im S.-A., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 25–32.
6. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Tausch C., Seo J.H., Tsai Y.-F., Ratnayake J., 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. – Vol. 24. – P. 2278–2284.
7. Gianni L., Baselga J., Eiermann W., Porta V.G., Semiglazov V.V., Lluch A., Zambetti M., Sabadell D., Raab G., Llombart A., et al. Feasibility and Tolerability of Sequential Doxorubicin/Paclitaxel Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Its Effects on Tumor Response as Preoperative Therapy // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 8715–8721.
8. Preece P.E., Wood R.A., Mackie C.R., Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: A pilot study // *BMJ*. – 1982. – Vol. 284. – P. 869–870.
9. Reinert T., Goncalves R., Ellis M.J. Current Status of Neoadjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr. Treat Options Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 23.]. Однако НГТ обычно не используется в клинической практике [10] [Chiba A., Hoskin T.L., Heins C.N., Hunt K.K., Habermann E.B., Boughy J.C. Trends in Neoadjuvant Endocrine Therapy Use and Impact on Rates of Breast Conservation in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study // *Ann. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 24. – P. 418–424.
10. Bradbeer J.W., Kyngdon J. Primary treatment of breast cancer in elderly women with Tamoxifen // *Clin. Oncol.* – 1983. – Vol. 9. – P. 31–34.
11. Robertson J.F., Todd J.H., Ellis I., Elston C.W., Blamey R.W. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer // *BMJ*. – 1988. – Vol. 297. – P. 511–514.
12. Gazet J.-C., Ford H.T., Coombes R.C., Bland J.M., Sutcliffe R., Quilliam J., Lowndes S. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer // *Eur. J. Surg Oncol.* – 1994. – Vol. 20. – P. 207–214.
13. Mustacchi G., Ceccherini R., Milani S., Pluchinotta A., De Matteis A., Maiorino L., Farris A., Scanni A., Sasso F. Tamoxifen alone vs adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: Long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 414–420.
14. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M., Harwin W., Burton G., Mangalik A., Steinberg M., Webster A., Von Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast carcinoma in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 3758–3767.
15. Dixon J.M., Love C., Bellamy C., Cameron D., Leonard R., Smith H., Miller W. Letrozole as Primary Medical Therapy for Locally Advanced and Large Operable Breast Cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2001. – Vol. 66. – P. 191–199.
16. Dixon J.M., Renshaw L., Bellamy C., Stuart M., Hochtin-Boes G., Miller W. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: A randomized, double-blind, single-center study // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 2229–2235.

17. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Eremin J., Vinboles J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Cbaudri-Ross H.A., et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 1527–1532.
18. Miller W., Dixon J.M., Cameron D.A., Anderson T.J. Biological and clinical effects of aromatase inhibitors in neoadjuvant therapy // *J. Steroid Biochem. Mol. Boil.* – 2001. – Vol. 79. – P. 103–107.
19. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Blohmer J.-U., Ashley S.E., Francis S., Boeddinghaus I., Walsh G. 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. – Vol. 23. – P. 5108–5116.
20. Baum M., Budzar A.U., Cuzick J., Forbes J. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen vs tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 2131–2139.
21. Tubiana-Hulin M., Becette V., Bièche I., Mauriac L., Romieu G., Bibeau F., MacGrogan G., Bourgeois H., Chollet P., Defrance R., et al. Exemestane as neoadjuvant hormone therapy for locally advanced breast cancer: Results of a phase II trial // *Anticancer. Res.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2689–2696.
22. Semiglazov V., Semiglazov V., Ivanov V., Ziltzova E., Dashyan G., Kletzel A., Bozhok A., Nurgaziev K., Tzyrlina E., Berstein L., et al. Neoadjuvant endocrine therapy: Exemestane vs tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4N1-2 M0) // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 530.
23. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Lin L., Snider J., Prat A., Parker J.S., Luo J., DeSchryver K., Allred D.C., 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. – Vol. 29. – P. 2342–2349.
24. Krainick-Strobel U.E., Lichtenegger W., Wallwiener D., Tulusan A.H., Jänicke F., Bastert G., Kiesel L., Wackwitz B., Paepke S. 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. – Vol. 8. – P. 62.
25. Dixon J.M., Renshaw L., Macaskill E.J., Young O., Murray J., Cameron D., Kerr G.R., Evans D.B., Miller W.R. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2008. – Vol. 113. – P. 145–151.
26. Allevi G., Strina C., Andreis D., Zanoni V., Bazzola L., Bonardi S., Foroni C., Milani M., Cappelletti M.R., Gussago F., 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. – Vol. 108. – P. 1587–1592.
27. Carpenter R., Doughty J.C., Cordiner C., Moss N., Gandhi A., Wilson C., Andrews C., Ellis G., Gui G., Skene A.I. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2014. – Vol. 144. – P. 569–576.
28. Kim H.J., Nob W.C., Lee E.S., Jung Y.S., Kim L.S., Han W., Nam S.J., Gong G., Kim H.J., Ahn S.H. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2020 May 27. – Vol. 22, № 1. – P. 54.
29. Zhang J., Lu C.Y., Chen H.M., Wu S.Y. Neoadjuvant Chemotherapy or Endocrine Therapy for Invasive Ductal Carcinoma of the Breast With High Hormone Receptor Positivity and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negativity // *JAMA Netw Open.* – 2021 Mar 1. – Vol. 4, № 3. – P. e211785.
30. Alba E., Calvo L., Albanell J., De La Haba J.R., Lanza A.A., Cbacon J.I., Sanchez-Rovira P., Plazaola A., Garcia-Azenjo J.A.L., Bermejo B., 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.* – 2012. – Vol. 23. – P. 3069–3074.
31. Spring L., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J., Moy B., Bardia A. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 1477–1486.
32. Wright J.L., Saigal K., Reis I.M., Zhao W., Takita C., Ambros T., Saeed A.M., Sujoy V., Hurley J. Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy Vs Chemotherapy in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 40. – P. 490–497.
33. Thornton M.J., Williamson H.V., Westbrook K.E., Greenup R.A., Plichta J.K., Rosenberger L.H., Gupta A.M., Hyslop T., Hwang E.S., Fayanju O.M. Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Invasive Lobular Carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 26. – P. 3166–3177.
34. Ellis M.J., Tao Y., Luo J., AHern R., Evans D.B., Bhatnagar A.S., Ross H.A.C., Von Kameke A., Miller W.R., Smith I., et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 1380–1388.
35. Olson J.A., Budd G.T., Carey L.A., Harris L.A., Esserman L.J., Fleming G.F., Marcom P.K., Leight G.S., Giuntoli T., Commean P., et al. Improved Surgical Outcomes for Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Results from a Multicenter Phase II Trial // *J. Am. Coll. Surg.* – 2009. – Vol. 208. – P. 906–916.



36. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Goncalves R., Sanati S., Creighton C.J., DeSchryver K., Crouch E., Brink A., Watson M., et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance) // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 1061–1069.
37. Suman V.J., Ellis M.J., Ma C.X. The ALTERNATE trial: Assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2- invasive breast cancer // *Chin. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 34.
38. Dixon J.M., Renshaw L., Dixon J., Thomas J. Invasive lobular carcinoma: Response to neoadjuvant letrozole therapy // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 130. – P. 871–877.
39. Guarneri V., Generali D.G., Frassoldati A., Artioli F., Boni C., Cavanna L., Tagliafico E., Maiorana A., Bottini A., Cagossi K., et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase IIb neoadjuvant study of letrozole-lapatinib in postmenopausal hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, operable breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 1050–1057.
40. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sobn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Tredan O., Chen S.-C., Manso L., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 3638–3646.
41. Ma C.X., Gao F., Luo J., Northfelt D.W., Goetz M., Forero A., Hoog J., Naughton M., Ademuyiwa F., Suresh R., et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23. – P. 4055–4065.
42. Miller T.W., Rexer B.N., Garrett J.T., Arteaga C.L. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: Role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer // *Breast Cancer Res.* – 2011. – Vol. 13. – P. 224.
43. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., III, Rugo H.S., Sabmoud T., Noguchi S., Gnant M., Pritchard K.L., Lebrun F., et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor positive ER positive breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 520–529.
44. Baselga J., Semiglazov V.V., Van Dam P., Manikbas A., Bellet M., Mayordomo J., Campone M., Kubista E., Greil R., Bianchi G.V., 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. – Vol. 27. – P. 2630–2637.
45. Saura C., Hlauschek D., Oliveira M., Zardavas D., Jallitsch-Halper A., de la Peña L., Nuciforo P., Ballestrero A., Dubsy P. Neoadjuvant letrozole plus taselisib vs letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 1226–1238.

## References

- Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., Van De Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross U.T., Johnsen H., Aksten L.A., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406: 747-752. Doi: 10.1038/35021093.
- McGivney W.T. The National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 1998; 82: 2057-2060. Doi: 10.1002/(SICI)1097-142(19980515)82:10+<2057::AID-CNCR14>3.0.CO;2-A.
- Puglisi F., Follador A., Minisini A.M., Cardellino G.G., Russo S., Andreetta C., Di Terlizzi S., Piga A. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: Further evidence of their limited indications. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 263-266. Doi: 10.1093/annonc/mdi063.
- Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., André F., Tordai A., Mejia J.A., Symmans W.F., Gonzalez-Angulo A.M., Hennessy B., Green M., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1275-1281. Doi: 10.1200/JCO.2007.14.4147.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H., Roman L., Tseng L.-M., Liu M.-C., Lluch A., Staroslawska E., De La Haba-Rodriguez J., Im S.-A., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 25-32. Doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., Tausch C., Seo J.H., Tsai Y.-F., Ratnayake J., 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.
- Gianni L., Baselga J., Eiermann W., Porta V.G., Semiglazov V.V., Lluch A., Zambetti M., Sabadell D., Raab G., Lombart A., et al. Feasibility and Tolerability of Sequential Doxorubicin/Paclitaxel Followed by Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil and Its Effects on Tumor Response as Preoperative Therapy. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 8715-8721. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0539.
- Preece P.E., Wood R.A., Mackie C.R., Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: A pilot study. *BMJ*. 1982; 284: 869-870. Doi: 10.1136/bmj.284.6319.869-a.
- Reinert T., Goncalves R., Ellis M.J. Current Status of Neoadjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2018; 19: 23. Doi: 10.1007/s11864-018-0538-9. ] Однако НГТ обычно не используется в клинической практике [10][Chiba A., Hoskin T.L., Heins C.N., Hunt K.K., Habermann E.B., Boughey J.C. Trends in Neoadjuvant Endocrine Therapy Use and Impact on Rates of Breast Conservation in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A National Cancer Data Base Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 24: 418-424. Doi: 10.1245/s10434-016-5585-5.

10. Bradbeer J.W., Kyngdon J. Primary treatment of breast cancer in elderly women with Tamoxifen. *Clin. Oncol.* 1983; 9: 31-34.
11. Robertson J.F., Todd J.H., Ellis I., Elston C.W., Blamey R.W. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *BMJ.* 1988; 297: 511-514. Doi: 10.1136/bmj.297.6647.511.
12. Gazet J.-C., Ford H.T., Coombes R.C., Bland J.M., Sutcliffe R., Quilliam J., Loundes S. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1994; 20: 207-214.
13. Mustacchi G., Ceccherini R., Milani S., Pluchinotta A., De Matteis A., Maiorino L., Farris A., Scanni A., Sasso F. Tamoxifen alone vs 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. Doi: 10.1093/annonc/mdg117.
14. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M., Harwin W., Burton G., Mangalik A., Steinberg M., Webster A., Von Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast carcinoma in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3758-3767. Doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3758.
15. Dixon J.M., Love C., Bellamy C., Cameron D., Leonard R., Smith H., Miller W. Letrozole as Primary Medical Therapy for Locally Advanced and Large Operable Breast Cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2001; 66: 191-199. Doi: 10.1023/A:1010669403283.
16. Dixon J.M., Renshaw L., Bellamy C., Stuart M., Hocht-Boes G., Miller W. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: A randomized, double-blind, single-center study. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6: 2229-2235.
17. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Llombart-Cussac A., Eremin J., Vinboles J., Mauriac L., Ellis M., Lassus M., Chaudri-Ross H.A., et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1527-1532. Doi: 10.1023/A:1013128213451.
18. Miller W., Dixon J.M., Cameron D.A., Anderson T.J. Biological and clinical effects of aromatase inhibitors in neoadjuvant therapy. *J. Steroid Biochem. Mol. Boil.* 2001; 79: 103-107. Doi: 10.1016/S0960-0760(01)00149-2.
19. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Blohmer J.-U., Ashley S.E., Francis S., Boeddinghaus I., Walsh G. 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. Doi: 10.1200/JCO.2005.04.005.
20. Baum M., Budzar A.U., Cuzick J., Forbes J. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen vs tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 2131-2139.
21. Tubiana-Hulin M., Becette V., Bièche I., Mauriac L., Romieu G., Bibeau F., MacGrogan G., Bourgeois H., Chollet P., Defrance R., et al. Exemestane as neoadjuvant hormone therapy for locally advanced breast cancer: Results of a phase II trial. *Anticancer. Res.* 2007; 27: 2689-2696.
22. Semiglazov V., Semiglazov V., Ivanov V., Ziltzova E., Dashyan G., Kletzel A., Bozhok A., Nurgaziev K., Tzyrlina E., Berstein L., et al. Neoadjuvant endocrine therapy: Exemestane vs tamoxifen in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4N1-2 M0) *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 530. Doi: 10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.530.
23. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Lin L., Snider J., Prat A., Parker J.S., Luo J., DeSchryver K., Allred D.C., 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.
24. Krainick-Strobel U.E., Lichtenegger W., Wallwiener D., Tulusan A.H., Jänicke F., Bastert G., Kiesel L., Wackwitz B., Paepke S. 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. Doi: 10.1186/1471-2407-8-62.
25. Dixon J.M., Renshaw L., Macaskill E.J., Young O., Murray J., Cameron D., Kerr G.R., Evans D.B., Miller W.R. Increase in response rate by prolonged treatment with neoadjuvant letrozole. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 113: 145-151. Doi: 10.1007/s10549-008-9915-6.
26. Allevi G., Strina C., Andreis D., Zanoni V., Bazzola L., Bonardi S., Foroni C., Milani M., Cappelletti M.R., Gussago F., 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: 1587-1592. Doi: 10.1038/bjc.2013.151.
27. Carpenter R., Doughty J.C., Cordiner C., Moss N., Gandbi A., Wilson C., Andrews C., Ellis G., Gui G., Skene A.I. Optimum duration of neoadjuvant letrozole to permit breast conserving surgery. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014; 144: 569-576. Doi: 10.1007/s10549-014-2835-8.
28. Kim H.J., Nob W.C., Lee E.S., Jung Y.S., Kim L.S., Han W., Nam S.J., Gong G., Kim H.J., Ahn S.H. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020 May 27; 22(1): 54. Doi: 10.1186/s13058-020-01288-5. PMID: 32460816; PMCID: PMC7251809.
29. Zhang J., Lu C.Y., Chen H.M., Wu S.Y. Neoadjuvant Chemotherapy or Endocrine Therapy for Invasive Ductal Carcinoma of the Breast With High Hormone Receptor Positivity and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negativity. *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1; 4(3): e211785. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1785. PMID: 33710293; PMCID: PMC7955271.

30. Alba E., Calvo L., Albanell J., De La Haba J.R., Lanza A.A., Chacon J.I., Sanchez-Rovira P., Plazaola A., Garcia-Asenjo J.A.L., Bermejo B., et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: Results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 3069-3074. Doi: 10.1093/annonc/mds132.
31. Spring L., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J., Moy B., Bardia A. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2: 1477-1486. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1897.
32. Wright J.L., Saigal K., Reis I.M., Zhao W., Takita C., Ambros T., Saeed A.M., Sujoy V., Hurley J. Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy Vs Chemotherapy in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2017; 40: 490-497. Doi: 10.1097/COC.000000000000194.
33. Thornton M.J., Williamson H.V., Westbrook K.E., Greenup R.A., Plichta J.K., Rosenberger L.H., Gupta A.M., Hyslop T., Hwang E.S., Fayanju O.M. Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Invasive Lobular Carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2019; 26: 3166-3177. Doi: 10.1245/s10434-019-07564-9.
34. Ellis M.J., Tao Y., Luo J., A'Hern R., Evans D.B., Bhatnagar A.S., Ross H.A.C., Von Kameke A., Müller W.R., Smith I., et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 1380-1388. Doi: 10.1093/jnci/djn309.
35. Olson J.A., Budd G.T., Carey L.A., Harris L.A., Esserman L.J., Fleming G.F., Marcom P.K., Leight G.S., Giuntoli T., Commean P., et al. Improved Surgical Outcomes for Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Therapy: Results from a Multicenter Phase II Trial. *J. Am. Coll. Surg.* 2009; 208: 906-916. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.035.
36. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Goncalves R., Sanati S., Creighton C.J., DeSchryver K., Crouch E., Brink A., Watson M., et al. Ki67 Proliferation Index as a Tool for Chemotherapy Decisions During and After Neoadjuvant Aromatase Inhibitor Treatment of Breast Cancer: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z1031 Trial (Alliance). *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 1061-1069. Doi: 10.1200/JCO.2016.69.4406.
37. Suman V.J., Ellis M.J., Ma C.X. The ALTERNATE trial: Assessing a biomarker driven strategy for the treatment of post-menopausal women with ER+/Her2- invasive breast cancer. *Chin. Clin. Oncol.* 2015; 4: 34.
38. Dixon J.M., Renshaw L., Dixon J., Thomas J. Invasive lobular carcinoma: Response to neoadjuvant letrozole therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 130: 871-877. Doi: 10.1007/s10549-011-1735-4.
39. Guarneri V., Generali D.G., Frassoldati A., Artioli F., Boni C., Cavanna L., Tagliafico E., Maiorana A., Bottini A., Cagossi K., et al. Double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized, phase IIb neoadjuvant study of letrozole-lapatinib in postmenopausal hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1050-1057. Doi: 10.1200/JCO.2013.51.4737.
40. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sobn J., Paluch-Shimon S., Huober J., Park I.H., Tredan O., Chen S.-C., Manso L., et al. MONARCH 3: Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 363803646. Doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
41. Ma C.X., Gao F., Luo J., Northfelt D.W., Goetz M., Forero A., Hoog J., Naughton M., Ademuyiwa F., Suresh R., et al. NeoPalAna: Neoadjuvant Palbociclib, a Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor, and Anastrozole for Clinical Stage 2 or 3 Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23: 4055-4065. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3206.
42. Miller T.W., Rexer B.N., Garrett J.T., Arteaga C.L. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: Role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011; 13: 224. Doi: 10.1186/bcr3039.
43. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., III, Rugo H.S., Sahmoud T., Noguchi S., Gnant M., Pritchard K.I., Lebrun F., et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor positive ER positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520-529. Doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
44. Baselga J., Semiglazov V.V., Van Dam P., Manikbas A., Bellet M., Mayordomo J., Campone M., Kubista E., Greil R., Bianchi G.V., et al. Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Everolimus Plus Letrozole Compared with Placebo Plus Letrozole in Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2630-2637. Doi: 10.1200/JCO.2008.18.8391.
45. Saura C., Hlaschek D., Oliveira M., Zardavas D., Jallitsch-Halper A., de la Peña L., Nuciforo P., Ballestrero A., Dubskey P. Neoadjuvant letrozole plus taselisib vs letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1226-1238. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30334-1.