

*¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи*

*(онкологический)
им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)*

*² Государственное
бюджетное
образовательное
учреждение высшего
профессионального
образования «Северо-
Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава РФ
(Санкт-Петербург, Россия)*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ HER2-ОТРИЦАТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.Х. Абдулова¹, В.М. Моисеенко¹, Ф.В. Моисеенко^{1,2}, О.А. Скрипко¹,
М.В. Скрябин¹, Р.А. Рянжина¹

EFFICACY OF NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY IN HR-POSITIVE/HER2-NEGATIVE BREAST CANCER: A REVIEW

Н.Х. Абдулова¹

*Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора
по амбулаторно-поликлинической работе ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А*

В.М. Моисеенко¹

*Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ
«СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».*

Ф.В. Моисеенко^{1,2}

*Доктор медицинских наук, врач высшей квалификационной категории,
заведующий отделением лекарственной противоопухолевой терапии № 1
ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», доцент кафедры онкологии
ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ.*

О.А. Скрипко¹

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

М.В. Скрябин¹

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

Р.А. Рянжина¹

Врач-онколог поликлинического отделения ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

N.K. Abduloeva¹

*Candidate of Medicine, Deputy Director for Outpatient Work of the State Medical Institution
«St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care
(Oncological) named after N.P. Napalkov».
197758, Saint-Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya str: 68a Lit A.*

V.M. Moiseenko¹

*Doctor of Medicine, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical
Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov».*

F.V. Moiseenko^{1,2}

*Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy, «St. Petersburg Clinical
Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named
after N.P. Napalkov»; Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic
Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology;
Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov.*

O.A. Skripko¹

*Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical
Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov».*

M.V. Scriabin¹

*Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical
Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov».*

R.A. Ryandjina¹

*Oncologist of the polyclinic department State Medical Institution «St. Petersburg Clinical
Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov».*

Актуальность. Неoadъювантная гормонотерапия (НАГТ) при люминальном HER2-отрицательном раке молочной железы (РМЖ), несмотря на наличие данных о частоте объективных ответов, сопоставимых с неoadъювантной полихимиотерапией (НАПХТ), а также более благоприятный профиль токсичности, продолжает использоваться во всем мире – преимущественно в группе пожилых пациентов или при наличии противопоказаний к проведению химиотерапии. В эпоху COVID-19 значение предоперационной эндокринотерапии в клинической практике существенно возросло, что актуализирует необходимость проведения исследований, оценивающих ее эффективность в отношении отдаленных результатов лечения и поиска дополнительных предиктивных биомаркеров.

Наблюдения. В работе приведены данные, полученные в наиболее крупных клинических исследованиях, посвященных сравнению эффективности НАПХТ и НАГТ в группе пациентов с люминальным HER2-отрицательным РМЖ. Обзор также включил результаты исследований о потенциальных предиктивных биомаркерах эффективности предоперационной эндокринотерапии.

Заключение. В настоящее время НАГТ применяется не столь широко, как она могла бы использоваться в рутинной практике. Несмотря на это, она остается актуальной опцией терапии для постменопаузальных пациенток с люминальным HER2-отрицательным РМЖ с доказанной эффективностью в отношении достижения объективного ответа. В связи с отсутствием крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих эффективность применения эндокринотерапии и стандартной полихимиотерапии в неoadъювантном режиме, а также небольшим количеством проспективных данных об отдаленных результатах лечения, важен дальнейший анализ результатов лечения из реальной клинической практики. Валидация дополнительных предиктивных биомаркеров для НАГТ по-прежнему остается значимой клинической задачей.

Ключевые слова: Неoadъювантная гормонотерапия, неoadъювантная полихимиотерапия.

IMPORTANCE. Neoadjuvant endocrine therapy (NET), despite demonstrating comparable data to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in regard to ORR and being a less toxic alternative, is still used in clinical practice mainly for elderly patients or those who are not good candidates for chemotherapy. The COVID-19 pandemic led to increased application of NET for patients with HR-positive/HER2-negative breast cancer, that showed a growing need for data evaluating its efficacy in terms of long-term outcomes of treatment and for examining potential predictive biomarkers.

OBSERVATIONS. We provide readers with a critical in-depth review on landmark trials comparing NET with NCT in HR-positive/HER2-negative breast cancer. This also includes an overview of potential predictive biomarkers for identifying subsets of HR-positive breast cancer that could be safely spared neoadjuvant chemotherapy.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE. NET is an effective treatment modality for postmenopausal women diagnosed with HR-positive/HER2-negative cancer that can downsize breast tumors. Due to the absence of large RCT comparing NET with NCT, little data on long-term outcomes, deep analysis of clinical practice treatment results is needed. Further research on potential predictive biomarkers and their validation is an important clinical issue.

Key words: Neoadjuvant endocrine therapy, neoadjuvant chemotherapy.

Цели неoadъювантной гормонотерапии. Системная неoadъювантная терапия (НАТ) при люминальном HER2-отрицательном раке молочной железы значительно реже приводит к достижению полного лечебного патоморфоза (pCR), чем при других молекулярных подтипах РМЖ. Например, частота pCR в рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих НАГТ и НАПХТ, составила: в GEICAM/2006 0% и 2%, в NEOCENT 0% в обеих группах, в отечественном исследовании В.Ф. Семиглазова и соавт. 3% и 6% соответственно [2,17,18].

Кроме того, наличие или отсутствие резидуальной опухоли в группе пациентов с люминальным HER2-отрицательным РМЖ не является предиктивным биомаркером для выбора адъювантного курса терапии. Соответственно, адекватными первичными конечными точками для оценки эффективности НАТ в РКИ следует считать частоту объективного ответа (ЧОО) и частоту органосохраняющих операций (ЧОСО).

Преимущественное использование этих конечных точек приводит к ряду ограничений, в т.ч. к недостатку информации об отдаленных результатах лечения – локорегионарных рецидивах (ЛРР), беспрогрессив-

ной выживаемости (БПВ), общей выживаемости (ОВ). Так, частота ЛРР была оценена только в одном из РКИ, сравнивающих эффективность НАПХТ и НАГТ: при медиане в 36 месяцев наблюдения частота ЛРР составила 3,3% в группе НАГТ и 3,4% в группе НАПХТ [11].

Результаты ретроспективного исследования J.L Wright et al. также указывают на сопоставимые отдаленные результаты лечения в группах НАПХТ и НАГТ: частота ЛРР после НАГТ – 4,1%, после НАПХТ – 4,0% (p=0,873) [7].

Сложность оценки отдаленных результатов лечения после различных режимов НАТ обусловлена влиянием множества факторов: гетерогенностью режимов адъювантной терапии (наличие/отсутствие АПХТ, продолжительность АГТ), комплаенсом пациентов и необходимостью длительного наблюдения для фиксирования поздних рецидивов.

НАГТ vs НАПХТ. Прямое сравнение ПХТ и ГТ в неoadъювантном режиме было проведено в немногочисленных проспективных исследованиях, преимущественно II фазы.

В отечественном исследовании, проведенном В.Ф. Семиглазовым и соавт., 239 постменопаузальных

пациенток получили 4 цикла НАПХТ по схеме Доксорубин 60 мг/м² + Паклитаксел 200 мг/м² (n=118) или НАГТ в течение 3-х месяцев одним из двух препаратов, Эксеместаном (n=60) или Анастрозолом (n=61). Первичной конечной точкой исследования в данном случае выступала частота объективного ответа, оцененная клиническим методом – пальпацией. Статистически значимой разницы в частоте клинического объективного ответа в исследованных группах не было обнаружено: в группе Анастрозола она составила 62%, Эксеместана – 67%, полихимиотерапии – 63% (p>0,05) [11].

В РКИ II фазы GEICAM/2006-03 было включено 95 пациенток, в том числе и пременопаузальных, которые составили чуть более половины исследуемых (n=24 (51%) в группе НАПХТ, n=27(56%) в группе НАГТ). Это стало отличительной чертой данного исследования. Пациентки были рандомизированы в группу химиотерапии (Эпирубицин + Циклофосфамид №4 + Доцетаксел №4) или группу эндокринотерапии (Эксеместан +/- Гозерелин). Продолжительность курса НАГ в обеих группах составила 6 месяцев, что соответствует продолжительности стандартных режимов НАПХТ. Первичной конечной точкой исследования была выбрана ЧОО, определенная МРТ молочных желез. По результатам исследования частота объективного ответа составила 66% в группе НАПХТ и 48% в группе НАГТ, однако различия оказались статистически незначимыми (p=0,075). Тем не менее в незапланированном подгрупповом анализе различия достигли статистической значимости в пользу НАПХТ в группе пременопаузальных женщин (n=24) (75% vs 44%, p=0,03) [1,10,11].

Первое РКИ III фазы, в котором целенаправленно сравнивали эффективность НАГТ и НАПХТ в группе пременопаузальных женщин с диагнозом РМЖ, было проведено в Южной Корее. Пациентки с ER+HER2-отрицательным cN+ раком молочной железы были рандомизированы в 2 группы: НАПХТ (n=95) или НАГТ (n=92). Первичной конечной точкой, как и в GEICAM, стала ЧОО, оцененная методом МРТ. Доказать гипотезу non-inferiority НАГТ в сравнении с НАПХТ авторам не удалось: частота объективного ответа составила в группе НАПХТ 83,7% vs 52,9% в группе НАГТ (95% CI 17,6–44,0, p<0,001) [3].

Отдельно стоит отметить результаты крупного ретроспективного исследования, посвященного применению НАПХТ и НАГТ в группе пациенток с лобулярным раком молочной железы. Авторы проанализировали данные 5942 пациенток, 855 из которых получили НАГТ и 5087 – НАПХТ. При сравнении характеристик пациенток было установлено, что пациенты в группе НАГТ были старше (70 vs 54), имели большее количество коморбидных состояний и опухоль меньших размеров (cT3-4: 44,2% vs 51,0%). Статистически значимой разницы в общей выживаемости между группами показано не было (p=0,10) [9].

Систематические обзоры и метаанализы проведенных РКИ демонстрируют сопоставимые результаты НАПХТ и НАГТ в отношении частоты объективных ответов (оцененных клинически или рентгенологически) и частоты органосохраняющих операций. Так, Spring L.M. et al. в 2016 г. провели метаанализ, в который были включены 3 крупнейших проведенных РКИ, и показали сопоставимую частоту клинических ответов (OR, 1,08; 95% CI, 0,50–2,35; p=0,85; n=378), рентгенологических ответов (OR, 1,38; 95% CI, 0,92–2,07; p=0,12; n=378) и ЧОСО (OR, 0,65; 95% CI, 0,41–1,03; p=0,07; n=334) в группах НАПХТ и НАГТ [8]. Анализа отдаленных результатов лечения в метаанализах проведено не было в связи с отсутствием данных для сравнения.

Частота кардиотоксичности, гематологических осложнений, тошноты, стоматита, алопеции на фоне проводимого лечения ожидаемо оказалась существенно выше в группе НАПХТ, что также определяет необходимость дальнейшего изучения эффективности НАГТ.

Селекция пациентов для проведения НАГТ. Проблема поиска клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических предикторов ответа на НАГТ в группе пациентов с люминальным, HER2-отрицательным РМЖ продолжает активно изучаться.

Экспрессия ER. В анализе РКИ III фазы P024 при сравнении эффективности двух режимов НАГТ была показана статистически значимая линейная зависимость частоты объективного ответа от уровня экспрессии ER, оцененной по Allred (Летрозол, p<0,0013; Тамоксифен, p<0,0061) [6]. В ряде исследований выраженная экспрессия ER (6–8 по шкале Allred) рассматривалась как критерий включения. По результатам этих исследований НАГТ была признана эффективной опцией лечения и включена в клинические рекомендации [5, 19].

Менопаузальный статус. Современные клинические рекомендации не исключают целесообразность проведения НАГТ в группе пациенток, не достигших менопаузы. Тем не менее в большинстве проведенных РКИ критерием включения выступал именно постменопаузальный статус: так было в исследованиях IMPACT, PROACT, ACOSOGZ1031, P024 и др. Данных об эффективности НАГТ в группе пременопаузальных женщин на сегодняшний день еще очень немного. В единственном РКИ III фазы, сравнивающим НАПХТ и НАГТ в группе пременопаузальных женщин, частота объективного ответа составила в группе НАПХТ 83,7% vs НАГТ 52,9% (95% CI 17,6–44,0, p<0,001) [3]. Кроме того, частота прогрессирования была значительно выше в группе НАГТ – 8,2% vs 1,4% в группе НАПХТ. Результаты подгруппового анализа в исследовании II фазы GEICAM также продемонстрировали стати-

стически значимые различия в частоте клинического объективного ответа: 75% для НАПХТ vs 44% для НАГТ ($p=0,03$).

Использование геномных панелей. Мультигеновые панели (Oncotype Dx, Breast Recurrence Score и др.) вошли в международную клиническую практику как эффективные инструменты для определения показаний к назначению АПХТ в группе пациентов с ранним ER+HER-подтипом РМЖ.

Данные о применении Recurrence Score (RS) для оптимизации применения НАГТ на сегодня немногочисленны [6, 23]. В систематическом обзоре и метаанализе, включавшем данные 8 проспективных исследований, была проанализирована эффективность применения RS как предиктора ответа на НАГТ. Было показано, что у пациентов с $RS < 25$ (OR: 4,60, 95% CI: 2,53–8,37, $p < 0,001$) и $RS < 30$ (OR: 3,40, 95% CI: 1,96–5,91, $p < 0,001$) чаще наблюдался патоморфологический ответ [2]. С учетом существенных ограничений исследования, обусловленных в первую очередь выбором невалидированной конечной точки и характеристиками включенных пациентов (сT1/T2 у 90%), необходимо проведение дальнейших исследований.

Уровень Ki-67. Прогностическое значение уровня экспрессии Ki-67 после тестового курса НАГТ изучалось в ROETIC trial [13]. 4480 пациенток с ER+HER2-РМЖ были рандомизированы в 2 группы – с тестовым курсом НАГТ и без него. Среди пациенток с исходным уровнем экспрессии Ki-67 в материале биоптата опухоли равным 10% и выше, рецидив наблюдался чаще у тех, у кого уровень Ki-67 не снизился до 10% и менее после двухнедельного курса НАГТ (HR= 2,10; 95% CI, 1,48–2,98; $p < 0,01$). Риск прогрессирования в течение 5 лет составил в этой группе 21,5% (95% CI, 17,1%–27,0%) vs 8,4% (95% CI, 6,8%–10,5%) в группе пациенток с Ki-67 10% и ниже. Дальнейшее изучение

роли динамики показателей Ki-67 в настоящий момент проводится в исследованиях ACOSOG Z10131B68 и ALTERNATE. Однако отсутствие убедительных данных о воспроизводимости результатов оценки уровня Ki-67 может затруднить его применение в клинической практике.

Заключение

Неoadъювантная гормонотерапия при HER2-отрицательном люминальном раке молочной железы – эффективная опция терапии с благоприятным профилем токсичности.

Результаты проведенных РКИ (преимущественно II фазы) демонстрируют сопоставимую частоту объективных ответов при проведении НАГТ в сравнении с НАПХТ. Тем не менее остается открытым вопрос об отдаленных результатах НАГТ в связи с малой выборкой пациентов в проведенных исследованиях и отсутствием в них данных об отдаленных результатах лечения.

Отбор кандидатов на предоперационный курс эндокринотерапии включает, помимо оценки характеристик опухоли, клинические данные – менопаузальный статус пациенток и наличие коморбидных состояний, делающих опцию НАГТ более предпочтительной.

Использование геномных панелей, продемонстрировавших свою эффективность в определении показаний к адъювантной химиотерапии, также может стать перспективным инструментом в процессе отбора пациентов для проведения НАГТ.

Эпидемия COVID-19 привела к накоплению большого количества клинических данных о применении НАГТ. Анализ данных об эффективности НАГТ в реальной клинической практике, в том числе с точки зрения отдаленных результатов лечения, а также поиск дополнительных предиктивных биомаркеров остаются актуальными задачами.

Список литературы

1. *Alba E., Calvo L., Albanell J., 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 // *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2012. – Vol. 23. – Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients. – № 12. – P. 3069–3074.
2. *Davey M.G., Ryan E.J., Boland M.R., et al.* Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis // *The Breast*. – 2021. – Vol. 58. – Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. – P. 113–120.
3. *Kim H.J., Nob W.C., Lee E.S., 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 research: BCR*. – 2020. – Vol. 22. – № 1. – P. 54.
4. *Fontein D.B.Y., Charebbili A., Nortier J.W.R., et al.* Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients--a phase II trial // *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*. – 2014. – Vol. 50. – № 13. – P. 2190–2200.
5. *Ueno T., Masuda N., Yamanaka T., 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 // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 19. – № 4. – P. 607–613.

6. Ellis M.J., Coop A., Singh B., et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2001. – Vol. 19. – Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer. – № 18. – P. 3808–3816.
7. Wright J.L., Saigal K., Reis I.M., et al. Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Chemotherapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer // American Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 40. – № 5. – P. 490–497.
8. Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Oncology. – 2016. – Vol. 2. – Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. – № 11. – P. 1477.
9. Thornton M.J., Williamson H.V., Westbrook K.E., et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Invasive Lobular Carcinoma // Annals of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 26. – № 10. – P. 3166–3177.
10. Palmieri C., Cleator S., Kilburn L.S., et al. NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer // Breast Cancer Research and Treatment. – 2014. – Vol. 148. – NEOCENT. – № 3. – P. 581–590.
11. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – № 2. – P. 244–254.
12. Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., et al. Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype-ACOSOG Z1031 // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29. – Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer. – № 17. – P. 2342–2349.
13. Taylor C., Meisel J., Foreman A.J., et al. Using Oncotype DX breast recurrence score® assay to define the role of neoadjuvant endocrine therapy in early-stage hormone receptor-positive breast cancer // Breast Cancer Research and Treatment. – 2023. – Vol. 199. – № 1. – P. 91–98.

References

1. Alba E., Calvo L., Albanell J., 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. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. 2012; 23 Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients (12): 3069-3074.
2. Davey M.G., Ryan É.J., Boland M.R., et al. Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. The Breast. – 2021; 58 Clinical utility of the 21-gene assay in predicting response to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: 113-120.
3. Kim H.J., Nob W.C., Lee E.S., 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 research: BCR. 2020; 22(1): 54.
4. Fontein D.B.Y., Charebbili A., Nortier J.W.R., et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients—a phase II trial. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990). 2014; 50(13): 2190-2200.
5. Ueno T., Masuda N., Yamanaka T., 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. International Journal of Clinical Oncology. 2014; 19(4): 607-613.
6. Ellis M.J., Coop A., Singh B., et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001; 19. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer (18): 3808-3816.
7. Wright J.L., Saigal K., Reis I.M., et al. Locoregional and Overall Recurrence After Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Chemotherapy in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor+ HER2- Breast Cancer. American Journal of Clinical Oncology. 2017; 40(5): 490-497.
8. Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncology. 2016; 2. – Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer (11): 1477.
9. Thornton M.J., Williamson H.V., Westbrook K.E., et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy Versus Neoadjuvant Chemotherapy in Node-Positive Invasive Lobular Carcinoma. Annals of Surgical Oncology. 2019; 26(10): 3166-3177.

10. *Palmieri C., Cleator S., Kilburn L.S., et al.* NEOCENT: a randomised feasibility and translational study comparing neoadjuvant endocrine therapy with chemotherapy in ER-rich postmenopausal primary breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2014; 148 NEOCENT (3): 581-590.

11. *Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dasbyan G.A., et al.* Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007; 110(2): 244-254.

12. *Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., et al.* Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer: Clinical and Biomarker Outcomes and Predictive Value of the Baseline PAM50-Based Intrinsic Subtype—ACOSOG Z1031. *Journal of Clinical Oncology.* 2011; 29 Randomized Phase II Neoadjuvant Comparison Between Letrozole, Anastrozole, and Exemestane for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Rich Stage 2 to 3 Breast Cancer (17): 2342-2349.

13. *Taylor C., Meisel J., Foreman A.J., et al.* Using Oncotype DX breast recurrence score® assay to define the role of neoadjuvant endocrine therapy in early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2023; 199(1): 91-98.