

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-199-204>

## Роль неоадъювантной гормонотерапии в лечении рака молочной железы: что мы знаем на данный момент?

В.В. Воротников<sup>1</sup>, Р.А. Пахомова<sup>2</sup>, А.В. Сойнов<sup>1\*</sup>, А.С. Гунина<sup>1</sup>, И.В. Копытич<sup>1</sup>, М.Г. Цой<sup>2</sup>, С.А. Абдугафоров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Россия, Москва

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, Москва

\* **Контакты:** Сойнов Александр Валерьевич, e-mail: [aleksandersoinov@yandex.ru](mailto:aleksandersoinov@yandex.ru)

### Аннотация

Рак молочной железы — самое распространенное злокачественное заболевание в мире. Один из методов лечения рака молочной железы — неоадъювантная химиотерапия. В настоящее время неоадъювантная химиотерапия (НХТ) — это стандарт лечения местнораспространенного рака молочной железы. Наибольшие преимущества от НХТ получают пациентки с HER2-положительным и трижды негативным подтипами рака молочной железы, у которых вероятность достижения pCR равна 50–60 %, в то время как вероятность достижения pCR у гормончувствительных, HER2-негативных подтипов рака молочной железы равна в среднем 10–20 %. Для пациенток с местнораспространенным гормончувствительным Her2neu-негативным раком молочной железы неоадъювантная гормонотерапия способствует уменьшению стадии опухоли и увеличению частоты органосохраняющих операций. Однако неоадъювантная гормонотерапия по-прежнему не используется рутинно. Существует ограниченное количество клинических рекомендаций, в которых описан выбор оптимальной группы лекарственных препаратов, оптимальная продолжительность гормонотерапии и критерии отбора пациентов для предоперационной гормонотерапии. Это первый литературный обзор в России, который включает в себя систематизацию фактических данных, касающихся эффективности неоадъювантной гормонотерапии, сравнения гормонотерапии с химиотерапией в неоадъювантном режиме, сравнения групп гормональных препаратов, оптимальной длительности гормонотерапии, попыток комбинации гормонотерапии с препаратами группы селективных ингибиторов циклинзависимых киназ CDK4/6 и ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы для женщин с местнораспространенным гормончувствительным Her2neu-негативным раком молочной железы. Также рассмотрены возможности применения современных коммерческих мультитаргетных панелей для оценки возможности определения когорты пациентов, для которой неоадъювантная гормонотерапия будет наиболее эффективна.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, неоадъювантная гормонотерапия, тройное негативное новообразование молочной железы, профилирование геной экспрессии, тамоксифен, летрозол, таселисиб, палбоциклиб

**Для цитирования:** Воротников В.В., Пахомова Р.А., Сойнов А.В., Гунина А.С., Копытич И.В., Цой М.Г., Абдугафоров С.А. Роль неоадъювантной гормонотерапии в лечении рака молочной железы: что мы знаем на данный момент? Креативная хирургия и онкология. 2022;12(3): 199–204. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-199-204>

**Воротников Владимир Владимирович** — к.м.н., отделение онкохирургии

**Пахомова Регина Александровна** — д.м.н., доцент, кафедра пластической хирургии

**Сойнов Александр Валерьевич** — отделение онкохирургии, [orcid.org/0000-0003-3739-5344](https://orcid.org/0000-0003-3739-5344)

**Гунина Александра Сергеевна** — отделение онкохирургии

**Копытич Игорь Викторович** — отделение онкохирургии

**Цой Михаил Геннадьевич** — кафедра онкологии

**Абдугафоров Сардор Абдугафорович** — кафедра пластической хирургии

# Preoperative Hormone Therapy in the Treatment of Breast Cancer: What Do We Know So Far?

Vladimir V. Vorotnikov —  
Cand. Sci. (Med.), Department  
of Oncosurgery

Vladimir V. Vorotnikov<sup>1</sup>, Regina A. Pakhomova<sup>2</sup>, Alexander V. Soinov<sup>1,\*</sup>, Alexandra S. Gunina<sup>1</sup>, Igor V. Kopytich<sup>1</sup>,  
Mikhail G. Tsoi<sup>2</sup>, Sardor A. Abdugafforov<sup>2</sup>

Regina A. Pakhomova —  
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,  
Department of Plastic Surgery

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Alexander V. Soinov —  
Department of Oncosurgery,  
orcid.org/0000-0003-3739-5344

\* **Correspondence to:** Alexander V. Soinov, e-mail: aleksandersoinov@yandex.ru

Alexandra S. Gunina —  
Department of Oncosurgery

## Abstract

Breast cancer is the most common malignant disease in the world. One of the methods of treating breast cancer is neoadjuvant chemotherapy. Neoadjuvant chemotherapy (NCT) is now the standard of care for locally advanced breast cancer. Patients with HER2-positive and triple-negative breast cancer subtypes benefit the most from NCT, with a 50–60 % chance of achieving pCR, while patients with hormone-sensitive, HER2-negative breast cancer subtypes have an average chance of achieving pCR of 10–20 %. For patients with locally advanced, hormone-sensitive Her2neu-negative breast cancer, neoadjuvant hormone therapy contributes to a tumor downstaging and an increasing rate of organ-preserving surgery. However, neoadjuvant hormone therapy is still not used routinely. There are a limited number of clinical guidelines that describe the choice of the optimal drugs, the optimal duration of hormone therapy and the criteria for selecting patients for preoperative hormone therapy. This is the first literature review in Russia that includes a systematization of the evidence regarding the effectiveness of neoadjuvant hormone therapy, a comparison of hormone therapy with neoadjuvant chemotherapy, comparison of hormonal drug groups, optimal duration of hormone therapy, attempts to combine hormone therapy with drugs of the group of selective CDK4/6 cyclin-dependent kinase inhibitors and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for women with locally advanced hormone-sensitive Her2neu-negative breast cancer. The possibilities of using modern commercial multigene panels to assess the feasibility of identifying the cohort of patients for whom neoadjuvant hormone therapy would be most effective are also considered.

Igor V. Kopytich —  
Department of Oncosurgery

Mikhail G. Tsoi —  
Department of Oncology

Sardor A. Abdugafforov —  
Department of Plastic Surgery

**Keywords:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, neoadjuvant hormone therapy, triple negative breast neoplasm, gene expression profiling, tamoxifen, letrozole, taselisib, palbociclib

**For citation:** Vorotnikov V.V., Pakhomova R.A., Soinov A.V., Gunina A.S., Kopytich I.V., Tsoi M.G., Abdugafforov S.A. Preoperative hormone therapy in the treatment of breast cancer: what do we know so far? *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(3):199–204. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-3-199-204>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы — самое распространенное злокачественное заболевание в мире. Согласно данным Международного агентства по изучению рака, в 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 2,3 миллиона новых случаев рака молочной железы, что составляет 11,7 % всех случаев рака. Это пятая по значимости причина смертности от рака в мире, уносящая жизни 685 000 женщин в 2020 году [1, 2].

Одним из методов лечения рака молочной железы является неoadъювантная химиотерапия.

В настоящее время неoadъювантная химиотерапия (НХТ) признана стандартом лечения местнораспространенного рака молочной железы. Изначально целью НХТ являлось увеличение частоты органосохраняющих операций на молочной железе у пациенток с местнораспространенным раком молочной железы, который классифицируется как стадия III, а также подгруппы пациенток с IIB стадией заболевания

и размером опухоли более 5 см, поскольку они являются кандидатами на мастэктомию [3]. В последующем исследование показали, что достижение патологического полного ответа (pCR), который определяется как ypT0 ypN0, также коррелирует с благоприятными долгосрочными клиническими результатами [3, 4]. Наибольшие преимущества от НХТ получают пациентки с HER2-положительным и трижды негативным подтипами рака молочной железы, у которых вероятность достижения pCR равна 50–60 % [4–10], в то время как вероятность достижения pCR у гормончувствительных, HER2-негативных подтипов рака молочной железы равна в среднем 10–20 % [4, 5, 10–12]. Эти данные свидетельствуют о том, что, поскольку проведение неoadъювантной химиотерапии у подгруппы гормончувствительного рака молочной железы имеет низкую эффективность, необходимо изучение других методов неoadъювантного лечения с целью увеличения pCR.

### **Эффективность неoadъювантной гормонотерапии**

Было проведено три крупных рандомизированных клинических исследования, сравнивающих эффективность тамоксифена и ингибиторов ароматазы в неoadъювантном режиме. Исследование P024 является крупнейшим, в котором сравнивались неoadъювантная гормонотерапия тамоксифеном и летрозолом у женщин в постменопаузе с местнораспространенным гормончувствительным раком молочной железы. По результатам исследования прием летрозола приводил к значительно большей частоте объективных ответов (55 % для группы летрозола; 36 % для группы тамоксифена,  $P < 0,001$ ) и частоте органосохраняющих операций (45 % для группы летрозола; 35 % для группы тамоксифена  $P = 0,022$ ). Частота ответов в группе летрозола была выше независимо от уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов [13]. В двух исследованиях PROACT и IMPACT сравнивались неoadъювантная гормонотерапия тамоксифеном и анастрозолом. С точки зрения частоты объективных ответов как в исследовании PROACT, так и в исследовании IMPACT было показано, что анастрозол не уступает тамоксифену по эффективности (частота объективных ответов 49,7 % для группы анастрозола, 39,7 %, для группы тамоксифена,  $P > 0,05$  в исследовании PROACT и 37 % для группы анастрозола, 36 % для группы тамоксифена,  $P > 0,05$  в исследовании IMPACT). Что касается органосохраняющих операций, исследование PROACT показало значительно более высокий показатель у пациенток, принимающих анастрозол (43,0 % для группы анастрозола и 30,8 % для группы тамоксифена), однако этот показатель не достиг статистической значимости в исследовании IMPACT [14, 15].

Также был проведен ряд исследований, сравнивающих различные ингибиторы ароматазы или ингибиторы ароматазы с фулвестрантом. В целом эти исследования не смогли продемонстрировать превосходство одного ингибитора ароматазы над другим. Исследование второй фазы ACOSOG Z1031 показало, что нет существенной разницы в частоте клинического ответа между эксеместаном (60,5 %, 95 % ДИ: 51,3–69,1 %), летрозолом (70,9 %, 95 % ДИ: 62,2–78,6 %) и анастрозолом (69,1 %, 95 % ДИ: 57,6–74,9 %). С точки зрения достижения органосохраняющей операции также не было показано существенных различий [16].

### **Сравнение неoadъювантной химиотерапии и гормонотерапии**

Существует ограниченное количество данных, где сравниваются неoadъювантные режимы химиотерапии и гормонотерапии. Результаты метаанализа показали, что при применении неoadъювантной гормонотерапии достигается схожее число клинических ответов в сравнении с неoadъювантной химиотерапией [17]. Наилучшие доказательства получены в результате двух рандомизированных испытаний II фазы. В одном исследовании, где сравнивались неoadъювантная гормонотерапия ингибиторами ароматазы и неoadъювантная

химиотерапия по схеме 4АС-4Т, не было статистически значимой разницы с точки зрения времени до клинического ответа (57 и 51 день соответственно,  $P > 0,05$ ), патологического полного ответа (3 % против 6 %,  $P > 0,05$ ) [18]. По результатам исследования GEICAM/2006–0, в котором сравнивались неoadъювантная гормонотерапия эксеместаном и неoadъювантная химиотерапия по схеме 4ЕС-4Т, не было обнаружено статистически значимой разницы с точки зрения частоты клинического ответа (48 % для эксеместана и 66 % химиотерапии;  $P = 0,075$ ), также наблюдалась тенденция к худшему исходу в группе эксеместана для пациенток в пременопаузе и пациенток с высокой экспрессией опухоли Кi67 (люминальная В) [19].

### **Сравнение эффективности гормонотерапии в комбинации с химиотерапией или без нее в неoadъювантном режиме**

Существует одно исследование, в котором изучалась эффективность комбинации гормоно- и химиотерапии в неoadъювантном режиме. The ELIMINATE — рандомизированное проспективное исследование, результаты которого были доложены на ESMO Breast Cancer 2022. В нем сравнивалась эффективность комбинации ингибиторов ароматазы и химиотерапии по схеме АС-Т против стандартной химиотерапии по схеме АС-Т в неoadъювантном режиме. Результаты исследования показали, что нет статистически значимой разницы в снижении стадии до рТ0/рТ1 (23,5 % для группы химиогормонотерапии и 19,5 % для группы химиотерапии) [20].

### **Длительность неoadъювантной гормонотерапии**

На данный момент нет точных данных, касающихся оптимальной продолжительности проведения неoadъювантной гормонотерапии [21, 22]. В большинстве рандомизированных исследований продолжительность лечения составляет 3–4 месяца [23]. На конференции St Gallen 62,2 % участников дискуссии поддержали введение неoadъювантной гормонотерапии до получения максимального ответа [24, 25]. Еще 26,7 % участников дискуссии поддержали продолжительность от 4 до 8 месяцев, в то время как только 11,1 % поддержали текущую продолжительность от 3 до 4 месяцев [25]. На конференциях St Gallen в 2019 и в 2021 годах неoadъювантному лечению гормончувствительного рака молочной железы уделялось крайне ограниченное внимание без указания каких-либо новых рекомендаций по продолжительности гормонотерапии [26–28].

### **Будущие направления**

Ряд исследований, в которых изучался вопрос преодоления резистентности к гормонотерапии с использованием ингибиторов ароматазы и новых лекарственных препаратов, показали многообещающие результаты [29, 30]. В рандомизированном исследовании 2 фазы LORELEI сравнивалось лечение летрозолом в комбинации с ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы и лечение летрозолом в комбинации с плацебо в неoadъювантном

режиме [29, 30]. По результатам исследования добавление таселисиба к летрозолу приводило к большей частоте объективного ответа (39 % в группе плацебо против 50 % в группе таселисиба, 95 % ДИ: 1,00–2,38,  $p = 0,049$ ).

Одно из новых направлений исследований — попытки добавления ингибиторов CDK4/6 в предоперационное лечение. В рандомизированном исследовании II фазы PALLET сравнивалось добавление палбоциклиба к летрозолу в неoadъювантном режиме у женщин в постменопаузе. По данным результатов исследования частота клинического ответа не отличалась между группами летрозола в комбинации с палбоциклибом и летрозола в монорежиме ( $P = 0,20$ ; 54,3 % против 49,5 %) [31]. Результаты исследования II фазы NeoPAL показали, что комбинация летрозола с палбоциклибом в неoadъювантном режиме не увеличивает частоту клинического ответа и частоту органосохраняющих операций по сравнению с неoadъювантной химиотерапией по схеме FAC (частота клинического ответа 75 и 72 % соответственно, частота органосохраняющих операций 69 и 67 % соответственно) [32]. The CORALLEEN — второе рандомизированное исследование, в котором оценивалась эффективность комбинации рибоциклиба с летрозолом в сравнении с химиотерапией по схеме у женщин в постменопаузе с гормонально-рецепторным раком молочной железы люминального B подтипа [33]. В конце 6 месяцев исследования частота клинического ответа составила 17,3 % в группе химиотерапии и 22,4 % в группе рибоциклиба и летрозола [33]

Также интересна роль генетических панелей в качестве предиктора ответа на неoadъювантную гормонотерапию. При применении методики профилирования экспрессии генов (ПЭГ) используют прогностические сигнатуры, которые измеряют уровень экспрессии определенного набора транскриптов мРНК в опухоли молочной железы, ранее не подвергавшейся лечению, чтобы предоставить дополнительную информацию, которая позволяет точно прогнозировать вероятность рецидива заболевания и выявить клинически различные подтипы заболевания [34–36]. ПЭГ в настоящее время используется для стратификации рака молочной железы на присущие ему подтипы: HER-2-положительный, люминальный A и B, подвиды трижды негативного (базальноподобный) [37–39].

Коммерческие мультигенные панели (Onkotype Dx, Mammaprin) в настоящее время одобрены Американским обществом клинической онкологии (ASCO) [40], Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) [41] для принятия решения адъювантного лечения гормоночувствительного рака молочной железы. Также появляются исследования, которые демонстрируют пользу применения генетических панелей после неoadъювантного лечения [42–44]. Оценка рецидива (RS) является примером ПЭГ, разработанным в первую очередь для прогнозирования отдаленного рецидива рака молочной железы в условиях адъювантной терапии [45]. Анализ профиля экспрессии гена Oncotype DX 21 дает результат RS от 0 до 100 для женщин с гормоночувствительным раком молочной

железы, что оценивает риск рецидива через 10 лет [46, 47]. 10-летний риск отдаленного рецидива для RS < 18 составил 6,8 % по сравнению с 30,5 % для пациенток с RS  $\geq 31$  [48, 49].

В исследовании TransNEOS принимали участие 295 пациенток с гормоночувствительным Her2/неу негативным раком молочной железы. Основной целью исследования было определить когорту пациенток, для которой неoadъювантная гормонотерапия будет наиболее эффективна. Перед началом неoadъювантной гормонотерапии пациенткам был проведен тест на исследовательской панели Oncotype DX. Частота ответов на терапию составила 54 % для пациенток с RS < 18, но только 22 % для RS > 31 [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты этого обзора свидетельствуют о том, что у определенной когорты пациенток с гормоночувствительным HER2-негативным раком молочной железы неoadъювантная гормонотерапия может привести к значительному клиническому эффекту. Существуют веские основания рекомендовать ингибиторы ароматазы в неoadъювантном режиме в течение как минимум 6 месяцев, и такой вариант лечения должен быть включен в клинические рекомендации. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению эффективности неoadъювантной гормонотерапии, по-прежнему не наблюдается тенденции к использованию этой схемы лечения в рутинной клинической практике. Рекомендации ESMO с 2019 года включают лечение ингибиторами ароматазы в неoadъювантном режиме продолжительностью 4–8 месяцев. Однако нет четких рекомендаций по отбору пациенток для неoadъювантной гормонотерапии, что подчеркивает важность разработки надежных критериев отбора. Также результаты этого обзора продемонстрировали, что эскалация гормонотерапии при деэскалации химиотерапии приводит к аналогичным лечебным результатам с улучшением качества жизни пациенток.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

**Sponsorship data.** This work is not funded.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 2 Australian Institute of Health and Welfare 2019. *Cancer in Australia 2019.* Cancer series no.119. Cat. no. CAN 123. Canberra: AIHW; 2019.
- 3 Puglisi F., Follador A., Minisini A.M., Cardellino G.G., Russo S., Andreatta C., et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: Further evidence of their limited indications. *Ann. Oncol.* 2005;16:263–6. DOI: 10.1093/annonc/mdi063
- 4 Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R., André F., Tordai A., Mejia J.A., et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients

- with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:1275–81. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.4147
- 5 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;384:164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
  - 6 Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H., Roman L., Tseng L.-M., Liu M.-C., 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
  - 7 Korde L.A., Somerfield M.R., Carey L.A., Crews J.R., Denduluri N., Hwang E.S., et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1485–505. DOI: 10.1200/JCO.20.03399
  - 8 van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D., Mandjes I.A., Kemper I., Dezentjé V.O., et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1630–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30570-9
  - 9 Zhang D., Lu W., Zhuo Z., Mei H., Wu X., Cui Y. Construction of a breast cancer prognosis model based on alternative splicing and immune infiltration. *Discov Oncol.* 2022;13(1):78. DOI: 10.1007/s12672-022-00506-0
  - 10 Fujii T., Kogawa T., Dong W., Sahin A.A., Moulder S., Litton J.K., et al. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2420–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx397
  - 11 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;24:2278–84. DOI: 10.1093/annonc/mdt182
  - 12 Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M., Singh B., Cirrincione C.T., Tolaney S.M., et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) *J. Clin. Oncol.* 2015;33:13–21. DOI: 10.1200/jco.2014.57.0572
  - 13 Ellis M.J., Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;105(Suppl 1):33–43. DOI: 10.1007/s10549-007-9701-x
  - 14 Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R., Dixon J.M., Skene A., Blohmer J.U., et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5108–16. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.005
  - 15 Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S., Bines J., Takatsuka Y., Petrakova K., et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006;106(10):2095–103. DOI: 10.1002/cncr.21872
  - 16 Ellis M.J., Suman V.J., Hoog J., Lin L., Snider J., Prat A., 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(17):2342–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.6950
  - 17 Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J., et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1477–86. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1897
  - 18 Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110:244–54. DOI: 10.1002/cncr.22789
  - 19 Alba E., Calvo L., Albanell J., De La Haba J.R., Lanza A.A., Chacon J.I., et al. Chemotherapy (CT) and hormone therapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: Results from the GEI-CAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann. Oncol.* 2012;23:3069–74. DOI: 10.1093/annonc/mds132
  - 20 Murray N., Francis P., Zdenkowski N., Wilcken N., Boyle F., Gebbski V., et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with or without concurrent aromatase inhibitor therapy to downstage ER+ve breast cancer: Breast Cancer Trials Group ANZ 1401 ELIMINATE trial. *Ann Oncol.* 2022;33(3):164–5. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.107
  - 21 Krainick-Strobel U.E., Lichtenegger W., Wallwiener D., Tulusan A.H., Janicke F., Bastert G., et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer.* 2008;8:62. DOI: 10.1186/1471-2407-8-62
  - 22 Llombart-Cussac A., Guerrero A., Galan A., Caranana V., Buch E., Rodriguez-Lescure A., et al. Phase II trial with letrozole to maximum response as primary systemic therapy in postmenopausal patients with ER/PgR[+] operable breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(2):125–31. DOI: 10.1007/s12094-012-0771-9
  - 23 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):569–76. DOI: 10.1007/s10549-014-2835-8
  - 24 Prat A., Saura C., Pascual T., Hernando C., Munoz M., Pare 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30786-7
  - 25 Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thurlimann B., et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2016;24(9):2206–23. DOI: 10.1093/annonc/mdt303
  - 26 Harbeck N., Thomssen C., Gnant M. St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):102–9. DOI: 10.1159/000351193
  - 27 Burstein H.J., Curigliano G., Loibl S., Dubsy 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):1541–57. DOI: 10.1093/annonc/mdz235
  - 28 Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., Weber W.P., Poortmans P., Regan M.M., et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216–35. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.023
  - 29 Lin M., Jin Y., Zhang J. Expert review on systemic treatment in the St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021. *Transl Breast Cancer Res* 2021;2:17. DOI: 10.21037/tbcr-21-7
  - 30 Jackisch C. Overcoming endocrine resistance in neoadjuvant endocrine therapy for early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1185–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30500-5
  - 31 Saura C., Hlauschek D., Oliveira M., Zardavas D., Jallitsch-Halper A., de la Pena L., et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with estrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1226–38. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30334-1
  - 32 Johnston S., Puhalla S., Wheatley D., Ring A., Barry P., Holcombe C., et al. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(3):178–89. DOI: 10.1200/JCO.18.01624
  - 33 Cottu P., D'Hondt V., Dureau S., Lerebours F., Desmoulins I., Heudel P.E., et al. Letrozole and palbociclib versus chemotherapy as neoadjuvant therapy of high-risk luminal breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2334–40. DOI: 10.1093/annonc/mdy448
  - 34 Sestak I., Buus R., Cuzick J., Dubsy P., Kronenwett R., Denkert C., et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):545–53. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5524
  - 35 Jaber M.I., Song B., Taylor C., Vaske C.J., Benz S.C., Rabizadeh S., et al. A deep learning image-based intrinsic molecular subtype classifier of breast tumors reveals tumor heterogeneity that may affect survival. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):12. DOI: 10.1186/s13058-020-1248-3
  - 36 Andre F., Ismaila N., Allison K.H., Barlow W.E., Collyar D.E., Damodar S., et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy

- in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(16):1816–37. DOI: 10.1200/JCO.22.00069
- 37 Wu H.J., Chu P.Y. Recent discoveries of macromolecule- and cell-based biomarkers and therapeutic implications in breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):636. DOI: 10.3390/ijms22020636
- 38 Goto-Yamaguchi L., Yamamoto-Ibusuki M., Yamamoto Y., Fujiki Y., Tomiguchi M., Sueta A., et al. Therapeutic predictors of neoadjuvant endocrine therapy response in estrogen receptor-positive breast cancer with reference to optimal gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(2):353–62. DOI: 10.1007/s10549-018-4933-5
- 39 Gao J.J., Swain S.M. Luminal a breast cancer and molecular assays: a review. *Oncologist*. 2018;23(5):556–65. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0535
- 40 Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rubio I.T., et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(10):1674. DOI: 10.1093/annonc/mdz173
- 41 Selli C., Turnbull A.K., Pearce D.A., Li A., Fernando A., Wills J., et al. Molecular changes during extended neoadjuvant letrozole treatment of breast cancer: distinguishing acquired resistance from dormant tumours. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):2. DOI: 10.1186/s13058-018-1089-5
- 42 Inda M.A., Blok E.J., Kuppen P.J.K., Charehbili A., den Biezen-Timmermans E.C., 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. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0318
- 43 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):e000476. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000476
- 44 Vendrell J.A., Solassol J., Gyorffy B., Vilquin P., Jarlier M., Donini C.F., et al. Evaluating ZNF217 mRNA expression levels as a predictor of response to endocrine therapy in ER+ breast cancer. *Front Pharmacol*. 2018;9:1581. DOI: 10.3389/fphar.2018.01581
- 45 Bear H.D., Wan W., Robidoux A., Rubin P., Limentani S., White R.L. Jr, et al. Using the 21-gene assay from core needle biopsies to choose neoadjuvant therapy for breast cancer: a multicenter trial. *J Surg Oncol*. 2017;115(8):917–23. DOI: 10.1002/jso.24610
- 46 Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F., Pritchard K.I., Albain K.S., Hayes D.F., et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1804710
- 47 Russnes H.G., Lingjaerde O.C., Borresen-Dale A.L., Caldas C. Breast cancer molecular stratification: from intrinsic subtypes to integrative clusters. *Am J Pathol*. 2017;187(10):2152–62. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.022
- 48 Giridhar K.V., Liu M.C. Available and emerging molecular markers in the clinical management of breast cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019;19(10):919–28. DOI: 10.1080/14737159.2019.1664901
- 49 Gyorffy B., Hatzis C., Sanft T., Hofstatter E., Aktas B., Pusztai L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Res*. 2017;17:11. DOI: 10.1186/s13058-015-0514-2
- 50 Iwata H., Masuda N., Yamamoto Y., Fujisawa T., Toyama T., Kashiwaba M., et al. Validation of the 21-gene test as a predictor of clinical response to neoadjuvant hormonal therapy for ER+, HER2-negative breast cancer: the TransNEOS study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):123–33. DOI: 10.1007/s10549-018-4964-y