



Оценка эффективности применения неoadъювантной химиогормонотерапии у пациенток с люминальным В HER2-негативным раком молочной железы

М.В. Шаравина^{1*}, В.В. Воротников^{1,4}, А.В. Сойнов², А.О. Рассолова³,
М.И. Мукуева¹, В.А. Андреева¹, Д.С. Романов², Т.Г. Мчедлидзе¹,
С.А. Абдугафоров¹, И.В. Копытич¹

¹Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Россия, Москва

²Российский университет медицины, Россия, Москва

³Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Россия, Москва

⁴Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Россия, Москва

* Контакты: Шаравина Мария Викторовна, e-mail: M.Vik.Sharavina@gmail.com

Аннотация

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) остается ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. Для гормончувствительного HER2-негативного подтипа достижение полного патоморфологического ответа (pCR) после неoadъювантной терапии является ключевым прогностическим фактором. Цель: оценить эффективность и безопасность добавления тамоксифена к стандартной неoadъювантной химиотерапии у пациенток с гормончувствительным HER2-негативным РМЖ. **Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное исследование включены 40 пациенток (пре- и постменопауза) с показаниями к неoadъювантной химиотерапии по схеме 4ddAC – 4Т. Пациентки распределены на две группы: группа А (n = 20) дополнительно получала тамоксифен, группа В (n = 20) – только химиотерапию. Основной критерий эффективности – частота pCR, оцененная по шкале Residual Cancer Burden (RCB). **Результаты и обсуждение.** Частота pCR (RCB=0) составила 10 % в обеих группах. Распределение остаточной опухолевой нагрузки по классам RCB было сходным, статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05). Комбинированная терапия продемонстрировала удовлетворительную переносимость, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано, все пациентки завершили лечение и были успешно прооперированы. Добавление гормональной терапии не дало значимого преимущества в достижении pCR, что подтверждает ограниченную роль тамоксифена в данном режиме. **Заключение.** Исследование показало сопоставимую эффективность и безопасность обеих схем лечения. Отсутствие преимуществ от комбинации с тамоксифеном подчеркивает необходимость поиска новых терапевтических стратегий для улучшения исходов у данной категории пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиогормонотерапия, неoadъювантная химиотерапия, люминальный рак молочной железы, полный патоморфологический ответ, тамоксифен

Для цитирования: Шаравина М.В., Воротников В.В., Сойнов А.В., Рассолова А.О., Мукуева М.И., Андреева В.А., Романов Д.С., Мчедлидзе Т.Г., Абдугафоров С.А., Копытич И.В. Оценка эффективности применения неoadъювантной химиогормонотерапии у пациенток с люминальным В HER2-негативным раком молочной железы. *Креативная хирургия и онкология*. 2026;16(2):171–177. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2026-16-2-171-177>

Поступила в редакцию: 03.10.2025

Поступила после рецензирования и доработки: 15.05.2026

Принята к публикации: 22.05.2026

Шаравина Мария Викторовна – отделение опухолей женской репродуктивной системы
orcid.org/0000-0002-3532-1280

Воротников Владимир Владимирович – к.м.н., отделение опухолей женской репродуктивной системы, кафедра пластической хирургии, orcid.org/0000-0002-7223-0150

Сойнов Александр Валерьевич – кафедра онкологии
orcid.org/0000-0003-3739-5344

Рассолова Алина Олеговна – аспирант, кафедра онкологии и рентгенодиагностики
orcid.org/0009-0004-3865-869X

Мукуева Марха Ибрагимовна – отделение опухолей женской репродуктивной системы
orcid.org/0009-0005-8665-9483

Андреева Виктория Андреевна – отделение опухолей женской репродуктивной системы
orcid.org/0000-0003-1581-7972

Романов Денис Сергеевич – к.м.н., кафедра онкологии и лучевой терапии
orcid.org/0000-0003-3942-4102

Мчедлидзе Торнике Гивиевич – отделение опухолей женской репродуктивной системы
orcid.org/0009-0009-9800-0781

Абдугафоров Сардор Абдугафорович – отделение опухолей женской репродуктивной системы
orcid.org/0000-0001-6732-6564

Копытич Игорь Викторович – отделение опухолей женской репродуктивной системы
orcid.org/0000-0003-2713-0115

Effectiveness of Neoadjuvant Chemo-Hormonal Therapy in Patients with Luminal B HER2-Negative Breast Cancer

Mariia V. Sharavina – Female Reproductive System Tumor Unit
orcid.org/0000-0002-3532-1280

Vladimir V. Vorotnikov – Cand. Sci. (Med.), Female Reproductive System Tumor Unit, Department of Plastic Surgery
orcid.org/0000-0002-7223-0150

Alexandr V. Soinov – Department of Oncology,
orcid.org/0000-0003-3739-5344

Alina O. Rassolova – Postgraduate Student, Department of Oncology and Radiology and Nuclear Medicine
orcid.org/0009-0004-3865-869X

Marha I. Mukueva – Female Reproductive System Tumor Unit
orcid.org/0009-0005-8665-9483

Victoria A. Andreeva – Female Reproductive System Tumor Unit
orcid.org/0000-0003-1581-7972

Denis S. Romanov – Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology and Radiotherapy
orcid.org/0000-0003-3942-4102

Tornike G. Mchedlidze – Female Reproductive System Tumor Unit
orcid.org/0009-0009-9800-0781

Sardor A. Abdugafforov – Female Reproductive System Tumor Unit
orcid.org/0000-0001-6732-6564

Igor V. Kopytich – Female Reproductive System Tumor Unit
orcid.org/0000-0003-2713-0115

Mariia V. Sharavina^{1*}, **Vladimir V. Vorotnikov**^{1,4}, **Alexandr V. Soinov**², **Alina O. Rassolova**³, **Marha I. Mukueva**¹, **Victoria A. Andreeva**¹, **Denis S. Romanov**², **Tornike G. Mchedlidze**¹, **Sardor A. Abdugafforov**¹, **Igor V. Kopytich**¹

¹ Central Clinical Hospital “RZhd – Medicine”, Moscow, Russian Federation

² Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russian Federation

³ RUDN University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russian Federation

* Correspondence to: **Mariia V. Sharavina**, e-mail: M.Vik.Sharavina@gmail.com

Abstract

Introduction. Breast cancer remains the leading cause of cancer morbidity and mortality among women. In hormone-receptor-positive, HER2-negative disease, achieving a pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant therapy is an important prognostic factor. **Aim.** This study evaluates the efficacy and safety of adding tamoxifen to standard neoadjuvant chemotherapy in patients with hormone-sensitive, HER2-negative breast cancer. **Materials and methods.** A prospective randomized study included 40 pre- and postmenopausal patients with indications for neoadjuvant chemotherapy using the 4ddAC → 4T regimen. Patients were assigned to two groups: Group A ($n = 20$) received additional tamoxifen, while Group B ($n = 20$) received chemotherapy alone. The primary endpoint was the pCR rate, assessed using the Residual Cancer Burden (RCB) system. **Results and discussion.** The pCR rate (RCB-0) was 10% in both groups. The distribution of residual tumor burden across RCB classes was similar, with no statistically significant differences ($p > 0.05$). Combined chemo-hormonal therapy demonstrated acceptable tolerability; no serious adverse events were reported. All patients completed treatment and subsequently underwent surgery. The addition of tamoxifen did not improve the likelihood of achieving pCR, confirming its limited role in this neoadjuvant regimen. **Conclusion.** The study demonstrated comparable efficacy and safety between the two treatment strategies. The absence of benefit from adding tamoxifen highlights the need to explore new therapeutic approaches to improve outcomes in this patient population.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemohormonal therapy, neoadjuvant chemotherapy, luminal breast cancer, pathologic complete response, tamoxifen

For citation: Sharavina M.V., Vorotnikov V.V., Soinov A.V., Rassolova A.O., Mukueva M.I., Andreeva V.A., Romanov D.S., Mchedlidze T.G., Abdugafforov S.A., Kopytich I.V. Effectiveness of neoadjuvant chemo-hormonal therapy in patients with luminal B HER2-negative breast cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2026;16(2):171–177. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2026-16-2-171-177>

Received: 03.10.2025

Revised: 15.05.2026

Accepted: 22.05.2026

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой наиболее распространенное онкологическое заболевание среди женского населения в мире. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2022 год, диагноз РМЖ был впервые установлен у 2,3 миллиона женщин, что соответствует 11,6 % от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных новообразований [1]. В структуре заболеваемости женского населения в развитых странах РМЖ уверенно занимает первое место, опережая рак легкого и колоректальный рак [1]. При этом стандартизованные показатели заболеваемости существенно варьируют в зависимости от региона, достигая максимума в Северной Америке, Западной Европе и Австралии, что связывают с особенностями репродуктивного поведения, распространенностью гормонально-зависимых факторов риска и доступностью скрининговых программ. При этом ежегодная смертность от данного заболевания превышает 660 тысяч случаев, что подчеркивает его значимость как одной из ведущих причин онкологической смертности среди женщин [2]. Несмотря на внедрение программ раннего выявления и совершенствование методов лечения, пятилетняя выживаемость при местнораспространенных формах составляет 50–80 % в зависимости от молекулярного подтипа и адекватности неoadъювантной терапии [3]. Высокая распространенность и летальность РМЖ обуславливают необходимость разработки новых терапевтических стратегий и оптимизации существующих подходов к лечению, что остается одной из ключевых задач современной онкологии.

Выбор тактики лечения РМЖ определяется множеством факторов, среди которых ключевыми являются молекулярно-биологический подтип опухоли, стадия заболевания, соматический статус пациентки и наличие сопутствующей патологии. Согласно международным консенсусным рекомендациям (St. Gallen, ESMO, NCCN), выделяют четыре основных молекулярных подтипа: люминальный А (HR+/HER2-, низкий Ki-67), люминальный В (HR+/HER2-, высокий Ki-67 или высокая степень злокачественности), HER2-позитивный (независимо от HR-статуса) и тройной негативный (HR-/HER2-) [4]. Прогноз и чувствительность к различным видам системной терапии существенно различаются между подтипами, что требует персонализированного подхода. В случае HR-положительного/HER2-негативного местнораспространенного РМЖ (стадии IIB–III) на начальном этапе могут быть рассмотрены как хирургическое вмешательство, так и неoadъювантная химиотерапия (НХТ). Показаниями для проведения НХТ являются наличие факторов высокого риска, таких как высокая степень злокачественности опухоли (G3) и повышенный уровень маркера пролиферативной активности Ki-67 (более 30 %), а также желание пациентки сохранить молочную железу (органосохраняющая операция) [5]. Следует отметить, что при люминальном подтипе А (Ki-67 <20 %, G1–G2) неoadъювантная химиотерапия обычно не рекомендуется из-за низкой ожидаемой эффективности; предпочтение отдается первичному хирургическому лечению или неoadъювантной эндокринной терапии, особенно у пожилых пациенток или при наличии противопоказаний к химиотерапии [6]. В настоящее исследование включены пациентки с люминальным подтипом В, у которых агрессивность течения выше, а частота pCR потенциально может быть увеличена за счет интенсификации режимов.

Золотым стандартом оценки эффективности НХТ является достижение полного патоморфологического ответа (pCR), который определяется как отсутствие инвазивного опухолевого компонента в ткани молочной железы и регионарных лимфа-

тических узлах после завершения лечения. Достижение pCR ассоциировано с улучшением долгосрочных исходов заболевания, что подтверждается данными клинических исследований [7, 8]. В метаанализе CTNeoBC ($n = 12\,000$ пациенток) показано, что достижение pCR после неoadъювантной терапии коррелирует с улучшением безрецидивной и общей выживаемости, причем наиболее сильная ассоциация отмечена для агрессивных подтипов (тройной негативный и HER2-позитивный), тогда как при HR-положительном раке прогностическая ценность pCR менее выражена, но сохраняется при достижении RCB-0 [9].

В 2014 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило pCR в качестве суррогатной конечной точки для оценки клинической пользы в исследованиях неoadъювантной терапии [10]. При HR-положительном/HER2-отрицательном подтипе РМЖ частота достижения pCR составляет 10–15 % [11]. Основными причинами этого феномена считаются гетерогенность опухолевой клеточной популяции, наличие доминантного гормонально-зависимого пути пролиферации, а также меньшая доля клеток в фазе активного деления, что снижает повреждающее действие антиметаболитов и алкилирующих агентов. Также при люминальном РМЖ уменьшение опухоли может происходить неравномерно, что может приводить к недооценке степени клинического ответа опухоли при использовании традиционных клинических или визуализационных методов оценки [12]. Это связано с биологическими особенностями HR-положительных опухолей, которые характеризуются меньшей чувствительностью к химиотерапии и более медленным темпом роста, что требует поиска новых опций, влияющих на достижение pCR и, как следствие, прогноз заболевания.

Одним из таких подходов может быть комбинация гормональной терапии с неoadъювантной химиотерапией [13]. Теоретическим обоснованием такой комбинации служат данные о том, что эстрогеновые рецепторы, даже при сохранении экспрессии, могут модулировать апоптотический порог клетки, а блокада эстроген-рецепторного пути с помощью тамоксифена или ингибиторов ароматазы способна потенцировать цитотоксическое действие химиопрепаратов за счет снижения экспрессии антиапоптотических белков (Bcl-2, Bcl-xL) и нарушения репарации ДНК [14].

Дополнительным аргументом в пользу изучения комбинации служит то, что тамоксифен, обладая частичным агонистическим эффектом в отношении эндометрия и костной ткани, тем не менее хорошо переносится и может назначаться одновременно с большинством цитостатиков без значимых фармакокинетических взаимодействий. В то же время применение ингибиторов ароматазы в неoadъювантном режиме у пременопаузальных пациенток требует обязательной овариальной супрессии, что ограничивает их использование у молодых женщин без получения согласия на обратимую или необратимую блокаду функции яичников [15]. Таким образом, выбор тамоксифена в качестве партнера для комбинации с химиотерапией представляется оправданным в рамках настоящего исследования, особенно с учетом включения как пре-, так и постменопаузальных пациенток. В литературе отсутствуют крупные рандомизированные исследования, оценивающие добавление тамоксифена к современным режимам неoadъювантной химиотерапии третьего поколения (в частности, дозооптимизированному режиму ddAC – T) именно у пациенток с люминальным В HER2-негативным РМЖ. Восполнение этого пробела определяет актуальность и научную новизну работы.

В настоящем исследовании мы провели сравнительный анализ эффективности неоадьювантной химиогормонотерапии со стандартной химиотерапией, что может способствовать развитию персонализированных лечебных подходов и улучшению клинических исходов у пациенток с местнораспространенным HR-положительным/HER2-негативным РМЖ.

Цель исследования: провести оценку эффективности неоадьювантной химиотерапии в сочетании с гормонотерапией у пациенток с гормончувствительным HER2-негативным РМЖ на основе анализа частоты достижения полного патоморфологического ответа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой проспективное рандомизированное открытое клиническое исследование, проведенное в период с 1 марта 2022 по 31 декабря 2024 года на базе ЦКБ «РЖД-медицина». Все участницы подписали информированное добровольное согласие до выполнения любых процедур, связанных с исследованием, включая согласие на публикацию обезличенных данных.

Критерии включения. В исследование включены 40 женщин в возрасте от 18 до 70 лет с гистологически верифицированным (толстоигольная биопсия под ультразвуковым или пальпаторным контролем, не менее 3 столбиков ткани) инвазивным раком молочной железы люминального В HER2-негативного молекулярного подтипа. Диагноз устанавливался на основании иммуногистохимического (ИГХ) исследования биоптата с использованием критериев ASCO/CAP 2020.

Все пациентки имели IIB–IIIC стадию заболевания. На первом этапе им было показано проведение химиотерапии. Участницы были разделены 1:1 на две группы: группа А ($n = 20$), в которой проводилась неоадьювантная химиотерапия по схеме 4ddAC – 4Т одновременно с назначением гормонотерапии (тамоксифен 20 мг/сут), и группа В ($n = 20$), где применялась только неоадьювантная химиотерапия по схеме 4ddAC – 4Т. В исследовании применялась химиотерапия третьего поколения (4ddAC – 4Т), что отличает данное исследование от предыдущих. После завершения курса неоадьювантного лечения всем пациенткам выполнялось хирургическое вмешательство, объем которого определял лечащий врач индивидуально.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациентки при наличии любого из следующих признаков: предшествующая системная терапия (химио-, гормональная, таргетная) или лучевая терапия по поводу рака молочной железы; синхронный или метасинхронный двусторонний рак молочной железы; отдаленные метастазы (стадия IV); наличие в анамнезе другого злокачественного новообразования (за исключением радикально леченого базальноклеточного рака кожи или карциномы шейки матки *in situ* за ≥ 5 лет до включения); беременность или лактация; тяжелая сопутствующая патология (декомпенсированная сердечная недостаточность с ФВ ЛЖ $< 50\%$ по данным ЭхоКГ, неконтролируемая артериальная гипертензия, сахарный диабет с $HbA1c > 9\%$, активные инфекции); известная гиперчувствительность к любому из исследуемых препаратов (доксорубин, циклофосфамид, паклитаксел, тамоксифен, филграстим). Пациентки, которые до начала неоадьювантной терапии рассматривались мультидисциплинарной командой как кандидаты на органосохраняющую операцию (размер опухоли < 4 см с соотношением размеров опухоли и молочной железы, позволяющим выполнить резекцию с отрицательными краями), исключались из исследования. Также

исключались пациентки с первично нерезектабельным раком (фиксация опухоли к грудной стенке, обширный отек, изъязвление, распространенный рак Педжета, инфильтративный отечный рак с вовлечением более половины железы), а также те, кто требовал экстренного хирургического вмешательства (например, кровотечение из опухоли).

Основным критерием эффективности терапии являлось достижение полного патоморфологического ответа (pCR), определяемого отсутствием инвазивного опухолевого компонента в ткани молочной железы и регионарных лимфатических узлов. Для оценки ответа на лечение дополнительно использовались маммография и ультразвуковое исследование молочных желез. Послеоперационный материал подвергался гистологическому и иммуногистохимическому анализу с оценкой степени патоморфоза по шкале Residual Cancer Burden (RCB).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам гистологического исследования степень остаточной опухолевой нагрузки оценивалась по шкале RCB. В группе А распределение по классам RCB было следующим: RCB-0 (полный патоморфологический ответ) – 2 пациентки (10%), RCB-I – 4 пациентки (20%), RCB-II – 10 пациенток (50%), RCB-III – 4 пациентки (20%). В группе В распределение составило: RCB-0 – 2 пациентки (10%), RCB-I – 3 пациентки (15%), RCB-II – 10 пациенток (50%), RCB-III – 5 пациенток (25%). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Комбинация неоадьювантной химиотерапии и гормональной терапии в группе А переносилась удовлетворительно, серьезные нежелательные явления, требующие отмены лечения, не зарегистрированы. Все пациентки обеих групп завершили назначенный курс неоадьювантного лечения в полном объеме. После завершения терапии всем 40 пациенткам было выполнено хирургическое вмешательство.

Результаты проведенного исследования показали, что добавление гормональной терапии (тамоксифен) к стандартной неоадьювантной химиотерапии по схеме 4ddAC–4Т у пациенток с местнораспространенным люминальным В HER2-негативным раком молочной железы не приводит к увеличению частоты полного патоморфологического ответа (RCB-0) по сравнению с химиотерапией без гормонального компонента. Частота pCR составила 10% в обеих группах, а распределение остаточной опухолевой нагрузки по шкале RCB было сходным, что свидетельствует о сопоставимой эффективности обеих схем. Эти данные согласуются с результатами ряда предыдущих исследований, в которых также не было выявлено значимого превосходства комбинированной химиогормонотерапии по сравнению с химиотерапией или гормонотерапией в отношении достижения pCR у пациенток с HR-положительным/HER2-негативным подтипом рака молочной железы [16–19].

В литературе отмечается, что частота достижения полного патоморфологического ответа у пациенток с люминальным В HER2-негативным раком молочной железы традиционно ниже, чем при более агрессивных подтипах, таких как тройной негативный или HER2-позитивный рак. Это связано с биологическими особенностями гормонозависимых опухолей, характеризующихся более низкой чувствительностью к химиотерапии и относительно медленным темпом роста. Наши результаты подтверждают эти наблюдения и подчеркивают ограниченную роль добавления тамоксифена к стандартной химиотерапии для повышения частоты pCR в данной группе пациенток.

Важным аспектом полученных данных является хорошая переносимость обеих схем лечения. Не потребовалось сниже-

ния дозировок химиопрепаратов, серьезные нежелательные явления не были зарегистрированы, все пациентки завершили лечение в полном объеме. Это соответствует современным представлениям о безопасности комбинированных подходов и может рассматриваться как положительный фактор при выборе терапии в клинической практике.

С клинической точки зрения отсутствие прироста частоты pCR при добавлении тамоксифена к интенсивному режиму ddAC-T требует пересмотра роли одновременной эндокринной блокады в неoadъювантном периоде у пациенток с люминальным В HER2-негативным РМЖ. Возможное объяснение заключается в том, что тамоксифен, обладая частичным агонистическим эффектом в отношении эстрогеновых рецепторов в некоторых тканях, может ослаблять цитотоксическое действие химиотерапии за счет замедления пролиферации и снижения доли клеток в S-фазе, что парадоксальным образом уменьшает чувствительность к антимитотическим агентам (паклитакселу) и алкилирующим соединениям [20, 21]. Альтернативно длительная экспозиция тамоксифена способна индуцировать адаптивные механизмы резистентности через активацию PI3K/Akt/mTOR-пути или перекрестную реакцию с HER2-сигнализацией даже при отсутствии амплификации гена *ERBB2* [22]. В недавнем метаанализе NeoERA ($n = 1247$) также не обнаружено преимуществ добавления тамоксифена к неoadъювантной химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов, однако отмечена тенденция к улучшению безрецидивной выживаемости при длительной адъювантной гормонотерапии после pCR [23]. Это подчеркивает, что отсутствие влияния на pCR не исключает потенциальной пользы в отношении отдаленных исходов, особенно у пациенток с высокими уровнями экспрессии ER и низкой исходной пролиферативной активностью. С практической точки зрения наши данные не поддерживают рутинное добавление тамоксифена к интенсивной неoadъювантной химиотерапии у женщин с люминальным В РМЖ, однако не исключают индивидуально-подхода у пациенток с противопоказаниями к ингибиторам ароматазы или при необходимости длительного предоперационного эндокринного воздействия [24].

Ограничением настоящего исследования является относительно небольшая выборка пациенток и отсутствие долгосрочного наблюдения за отдаленными результатами лечения, такими как безрецидивная и общая выживаемость. Кроме того, исследование не включало оценку качества жизни пациенток, что также может иметь значение при выборе оптимальной схемы терапии.

Согласно данным зарубежной литературы об эффективности гормонотерапии в неoadъювантном режиме при HR-позитивном/HER2-негативном РМЖ нет единого мнения. В нескольких крупных клинических исследованиях III фазы продемонстрирована эффективность добавления гормонотерапии [25]. В исследовании P024 при сравнении четырех месяцев предоперационной терапии летрозолом и тамоксифеном у женщин в постменопаузе продемонстрировано увеличение частоты объективных ответов (55 % для группы летрозола; 36 % для группы тамоксифена, $p < 0,001$) и частоты органосохраняющих операций (45 % для группы летрозола; 35 % для группы тамоксифена, $p = 0,022$) [26].

Сравнение эффективности анастрозола и тамоксифена с овариальной супрессией в неoadъюванте у женщин в пременопаузе проводилось в исследовании STAGE, где частота объективного ответа в группе анастрозола составила 70,4 %, в группе тамоксифена – 50,5 % ($p = 0,04$) [27].

В двух других крупных клинических исследованиях, PROACT и IMPACT, также проводилось сравнение эффективности неoadъювантной гормональной терапии тамоксифеном и анастрозолом у пациенток с гормонопозитивным раком молочной железы. В обоих исследованиях анастрозол продемонстрировал сопоставимую с тамоксифеном частоту объективных ответов. В исследовании PROACT частота объективных ответов составила 49,7 % в группе анастрозола и 39,7 % в группе тамоксифена ($p > 0,05$), тогда как в исследовании IMPACT эти показатели были 37 и 36 % соответственно ($p > 0,05$) [28]. Кроме того, в исследовании PROACT была отмечена тенденция к увеличению частоты выполнения органосохраняющих операций в группе анастрозола (43,0 %) по сравнению с группой тамоксифена (30,8 %). Однако в исследовании IMPACT аналогичная разница не достигла статистической значимости. Таким образом, анастрозол не уступает тамоксифену по эффективности в отношении частоты объективных ответов, а также может способствовать увеличению доли органосохраняющих вмешательств, хотя этот эффект требует дальнейшего подтверждения в более масштабных исследованиях.

Проведен ряд клинических исследований, направленных на сравнение эффективности различных ингибиторов ароматазы (ИА) между собой, а также их комбинации с фулвестрантом. Однако ни одно из этих исследований не выявило статистически значимого преимущества какого-либо ИА над другим. В частности, в исследовании II фазы ACOSOG Z1031 не было обнаружено существенных различий в частоте клинического ответа между экземестаном (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 %), а также в частоте выполнения органосохраняющих операций. Таким образом, данные исследования подтверждают сопоставимую эффективность различных ИА в неoadъювантной терапии гормонопозитивного рака молочной железы [29].

Учитывая имеющиеся данные об эффективности гормонотерапии в неoadъювантном лечении HR-позитивного/HER2-негативного РМЖ, в последующих исследованиях были предприняты попытки сравнения эффективности гормонотерапии с химиотерапией.

Согласно данным исследования GEICAM/2006–03, в котором проводилось сравнение неoadъювантной гормональной терапии экземестаном и неoadъювантной химиотерапии по схеме 4EC-4T, статистически значимых различий в частоте клинического ответа между группами выявлено не было (48 % в группе экземестана против 66 % в группе химиотерапии; $p = 0,075$) [30]. Однако была отмечена тенденция к менее благоприятным исходам в группе экземестана у пациенток в пременопаузе, а также у пациенток с высоким уровнем Ki-67 (люминальный подтип В). Эти результаты подчеркивают, что эффективность экземестана может быть ограничена у пациенток с более агрессивными биологическими характеристиками опухоли.

В исследовании NEST, где сравнивали эффективность неoadъювантной химиотерапии по схеме 4 AC-4 T с гормональной терапией тамоксифеном и овариальной супрессией у пременопаузальных пациенток, частота полного или частичного ответа составила 83,7 % в группе химиотерапии против 52,9 % в группе гормональной терапии ($p < 0,001$) [31].

Отсутствие значимого преимущества комбинированной терапии указывает на необходимость поиска новых терапевтических стратегий, включая таргетные и иммунотерапевтические подходы, а также дальнейшее изучение предикторов ответа на лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что добавление гормональной терапии (тамоксифена) к стандартной неoadъювантной химиотерапии по схеме 4ddAC–4T у пациенток с местнораспространенным люминальным В HER2-негативным раком молочной железы не увеличивает частоту полного патоморфологического ответа. Частота pCR составила 10% в обеих группах, что свидетельствует о сопоставимой эффективности обеих схем лечения. Обе схемы лечения характеризовались хорошей переносимо-

стью и отсутствием серьезных нежелательных явлений. Все пациентки успешно завершили лечение и были прооперированы.

Полученные данные подтверждают ограниченную роль тамоксифена в комбинации с химиотерапией для повышения эффективности неoadъювантного лечения у данной категории пациенток. Результаты исследования подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку новых терапевтических стратегий и индивидуализацию подходов к лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–63. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Kim J., Harper A., McCormack V., Sung H., Houssami N., Morgan E., et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries. *Nat Med.* 2025;31(4):1154–62. DOI: 10.1038/s41591-025-03502-3
3. Darida M., Rubovszky G., Kiss Z., Székely B., Madaras B., Horváth Z., et al. Improvement in breast cancer survival across molecular subtypes in Hungary between 2011 and 2020: a nationwide, retrospective study. *Front Oncol.* 2025;15:1465511. DOI: 10.3389/fonc.2025.1465511
4. Falck A.K., Fernö M., Bendahl P.O., Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases—aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumours: results from a prospective randomised trial. *BMC Cancer.* 2013;13:558. DOI: 10.1186/1471-2407-13-558
5. Louis D.M., Nair L.M., Vallontheil A.G., Narmadha M.P., Vijaykumar D.K. Ki 67: a promising prognostic marker in early breast cancer—a review article. *Indian J Surg Oncol.* 2023;14(1):122–7. DOI: 10.1007/s13193-022-01631-6
6. Boughey J.C., Hoskin T.L., Goetz M.P. Neoadjuvant chemotherapy and nodal response rates in luminal breast cancer: effects of age and tumor Ki67. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(9):5747–56. DOI: 10.1245/s10434-022-11871-z
7. Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
8. Conforti F., Pala L., Sala I., Oriecua C., De Pas T., Specchia C., et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021;375:e066381. DOI: 10.1136/bmj-2021-066381
9. Lee J. Current treatment landscape for early triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Med.* 2023;12(4):1524. DOI: 10.3390/jcm12041524
10. Berruti A., Amoroso V., Gallo F., Bertaglia V., Simoncini E., Pedersini R., et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3883–91. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.2836
11. 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(9938):164–72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8
12. Michaeli D.T., Michaeli T. Overall survival, progression-free survival, and tumor response benefit supporting initial US food and drug administration approval and indication extension of new cancer drugs, 2003–2021. *J Clin Oncol.* 2022;40(35):4095–106. DOI: 10.1200/JCO.22.00535
13. Cantini L., Trapani D., Guidi L., Boscolo Bielo L., Scafetta R., Koziye M., et al. Neoadjuvant therapy in hormone Receptor-Positive/HER2-Negative breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023;123:102669. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102669
14. Lerebours F., Cabel L., Pierga J.Y. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer management: state of the art. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):902. DOI: 10.3390/cancers13040902
15. Bui K.T., Willson M.L., Goel S., Beith J., Goodwin A. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(3):CD013538. DOI: 10.1002/14651858.CD013538
16. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J., Lombart-Cussac A., Eremin J., Vinholes J., et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527–32. DOI: 10.1023/a:1013128213451
17. Masuda N., Sagara Y., Kinoshita T., Iwata H., Nakamura S., Yanagita Y., et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):345–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70373-4
18. 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
19. 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
20. Sahrayi H., Hosseini E., Karimifard S., Khayam N., Meybodi S.M., Amiri S., et al. Co-Delivery of letrozole and cyclophosphamide via folic acid-decorated nanionosomes for breast cancer therapy: synergic effect, augmentation of cytotoxicity, and apoptosis gene expression. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;15(1):6. DOI: 10.3390/ph15010006
21. Alba E., Calvo L., Albanell J., De la Haba J.R., Arcusa Lanza A., Chacon J.I., 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(12):3069–74. DOI: 10.1093/annonc/mds132

22. Kim H.J., Noh W.C., Lee E.S., Jung Y.S., Kim L.S., Han W., et al. Efficacy of neoadjuvant endocrine therapy compared with neoadjuvant chemotherapy in pre-menopausal patients with oestrogen receptor-positive and HER2-negative, lymph node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):54. DOI: 10.1186/s13058-020-01288-5
23. Nguyen S.M., Pham A.T., Nguyen L.M., Cai H., Tran T.V., Shu X.O., et al. Chemotherapy-induced toxicities and their associations with clinical and non-clinical factors among breast cancer patients in Vietnam. *Curr Oncol.* 2022;29(11):8269–84. DOI: 10.3390/currncol29110653
24. Воротников В.В., Пахомова Р.А., Соинов А.В., Гунина А.С., Копытич И.В., Цой М.Г. и др. Роль неoadъювантной гормонотерапии в лечении рака молочной железы: что мы знаем на данный момент? *Креативная хирургия и онкология.* 2022;12(3):199–204. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-3-199-204
Vorotnikov V.V., Pakhomova R.A., Soinov A.V., Gunina A.S., Kopytich I.V., Tsoi M.G., et al. Preoperative hormone therapy in the treatment of breast cancer: What do we know so far? *Creative Surgery and Oncology.* 2022;12(3):199–204 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-3-199-204
25. Ma C.X., Suman V.J., Sanati S., Vij K., Anurag M., Leitch A.M., et al. Endocrine-sensitive disease rate in postmenopausal patients with estrogen receptor-rich/ERBB2-negative breast cancer receiving neoadjuvant anastrozole, fulvestrant, or their combination: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2024;10(3):362–71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.6038
26. 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
27. Martí C., Sánchez-Méndez J.I. The present and future of neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer treatment. *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2538. DOI: 10.3390/cancers13112538
28. Madigan L.I., Dinh P., Graham J.D. Neoadjuvant endocrine therapy in locally advanced estrogen or progesterone receptor-positive breast cancer: determining the optimal endocrine agent and treatment duration in postmenopausal women—a literature review and proposed guidelines. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):77. DOI: 10.1186/s13058-020-01314-6
29. Hunt K.K., Suman V.J., Wingate H.F., Leitch A.M., Unzeitig G., Boughey J.C., et al. Local-regional recurrence after neoadjuvant endocrine therapy: data from ACOSOG Z1031 (Alliance), a randomized phase 2 neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-positive clinical stage 2 or 3 breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(4):2111–8. DOI: 10.1245/s10434-022-12972-5
30. 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;4(3):e211785. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1785
31. Gu C., He Y., Zhang N., Liu Y., Li J., Wang T., et al. A non-inferior randomized trial of neoadjuvant endocrine therapy compared to neoadjuvant chemotherapy in premenopausal patients with hormone-responsive and HER2-Negative lymph node-negative breast cancer. *Cancer Control.* 2025;32:10732748251339958. DOI: 10.1177/10732748251339958

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.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Author contributions. The authors contributed equally to this article.