

激素受体阳性乳腺癌新辅助治疗的最新研究进展

李星月¹ 沈国双^{2*} 黄闪闪¹

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 青海大学附属医院乳腺疾病诊疗中心 青海西宁 810000

摘要: 乳腺癌已超过肺癌成为“全球第一大癌”。其分子分型中激素受体阳性(HR+)亚型占比超过70%，构成乳腺癌治疗领域的核心挑战。由于该亚型肿瘤异质性显著且易产生治疗抵抗，如何优化其新辅助治疗方案已成为改善患者预后的关键问题。新辅助治疗通过降低肿瘤分期、提高手术可行性及评估药物敏感性，在HR+乳腺癌综合管理中占据重要地位。本综述聚焦于激素受体阳性乳腺癌新辅助治疗的最新研究进展，详细阐述了多种治疗策略，包括内分泌治疗联合靶向药物(如CDK4/6抑制剂、PI3K抑制剂等)的应用及其疗效评估，以及化疗联合内分泌治疗的优化方案探索。通过总结这些最新研究成果，旨在为临床医生制定更为精准有效的激素受体阳性乳腺癌新辅助治疗方案提供全面而有力的参考依据，以改善患者的预后和生活质量，推动该领域临床实践的发展。为建立更精准的治疗体系提供理论依据。

关键词: 激素受体阳性乳腺癌；新辅助治疗；内分泌治疗；CDK4/6抑制剂

一、新辅助治疗的定义与目标

乳腺癌新辅助治疗是一种在手术或放疗前进行的全身性治疗方式，旨在通过化疗、内分泌治疗和靶向治疗等手段，缩小肿瘤体积、降低肿瘤分期，从而提高手术切除率、改善患者预后，并为后续治疗提供重要信息^[1]。新辅助治疗在乳腺癌综合管理中的核心价值体现在三个维度：首先，通过肿瘤降期实现手术可行性转化，特别针对原发灶体积较大(T3-T4期)、局部广泛浸润或存在区域淋巴结转移(N1-N2期)的病例，将初始不可手术患者转化为可接受根治性切除术的候选者^[2]；其次，通过缩小肿瘤体积来降低手术操作难度，同时减少正常组织切除范围，从而在确保肿瘤根治性的前提下提高保乳率及手术安全性^[3]；最后，建立基于治疗反应的预后预测模型，通过动态评估肿瘤退缩程度及病理学缓解状态(如病理完全缓解率)，为术后辅助治疗的强度选择与疗程优化提供关键决策依据^[4]。

对于激素受体阳性乳腺癌患者，新辅助内分泌治疗展现出独特优势：通过阻断雌激素受体信号通路抑制肿瘤增殖，在实现肿瘤体积缩小的同时，可显著改善腋窝淋巴结转移负荷，为保留乳房外观及上肢功能创造解剖学条件^[5]。此外，新辅助阶段获得的分子应答特征(如Ki-67指数动态变化)与术后病理评估结果相结合，能够构建个体化复发风险分层体系，指导后续系统治疗策略

的制定^[6]。这种治疗-评估-决策的闭环管理模式，标志着乳腺癌治疗从单纯病灶清除向全程生物学调控的战略转型。

二、激素受体阳性乳腺癌新辅助治疗的现状

激素受体阳性乳腺癌作为乳腺癌中最常见的亚型^[7]，其新辅助治疗近年来取得了显著进展。当前临床实践主要围绕内分泌治疗与化疗的协同增效展开：内分泌治疗作为基础方案，通过阻断雌激素信号通路实现肿瘤生物学抑制，尤其适用于手术耐受性较差或存在化疗禁忌的群体^[8]。近年来，CDK4/6抑制剂与芳香化酶抑制剂的联合应用突破了传统内分泌治疗反应率瓶颈，其双重作用机制可同时抑制细胞周期进程与激素依赖性增殖，显著提升病理缓解率^[9]。而在化疗方案选择中，基于蒽环类与紫杉烷类的联合策略仍是主流，通过细胞毒性药物与微管稳定剂的协同作用，在HR+/HER2-乳腺癌患者中具有较高的耐受性和疗效，尤其是在肿瘤负荷较大的患者中，实现肿瘤负荷的快速缩减，为后续手术创造更优解剖条件^[10-11]。例如，AI联合CDK4/6抑制剂的治疗方案已被证实能够有效改善患者的病理完全缓解率(pCR)，并显著延长无复发生存期(RFS)^[12]。

新辅助内分泌治疗的疗效与患者的分子标志物密切相关。例如，雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)的表达水平、Ki-67指数以及肿瘤突变负荷等因素均会影响

治疗反应和预后^[13]。因此，基于生物标志物的个体化治疗策略正在逐步成为研究热点。多基因检测技术通过量化肿瘤基因组特征，为治疗方案选择提供分子层面的循证依据，例如通过评估细胞周期调控相关基因表达水平优化CDK4/6抑制剂适用人群^[14]。

尽管新辅助内分泌治疗在HR+BC中的应用取得了一定成效，但仍存在一些挑战。例如，部分患者对内分泌治疗的反应较差，导致pCR率较低。此外，新辅助内分泌治疗可能伴随一定的毒性反应，如骨密度下降，如骨代谢异常等药物相关副作用的防控策略亟待优化^[15]。激素受体阳性乳腺癌的新辅助治疗正在向精准化和个体化方向发展。未来的研究应进一步探索不同分子标志物与治疗效果之间的关系，并优化联合治疗方案以提高疗效和安全性。通过整合基因组学、蛋白组学及代谢组学数据构建治疗应答预测模型^[16]，同时探索新型靶向药物与免疫调节剂的协同作用机制，推动治疗模式向精准化与系统化演进^[17]。为乳腺癌的临床治疗提供更多个体化的治疗。

三、激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗的最新研究进展

(一) 国内外最新研究现状

激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗领域近年来呈现突破性发展，多项关键性临床研究为治疗策略优化提供了重要循证依据。当前研究热点聚焦于CDK4/6抑制剂联合方案的疗效验证及新型内分泌药物序贯策略探索。

在靶向联合治疗方向，NeoPAL研究通过前瞻性随机对照设计证实，CDK4/6抑制剂联合第三代芳香化酶抑制剂相较传统内分泌治疗，可显著改善高危患者的生存获益并降低疾病复发风险^[18]，这一结果为新辅助内分泌治疗提供了新的治疗选择，尤其是在高危患者中，联合使用CDK4/6抑制剂可能成为一种有效的策略。为高危人群强化治疗方案选择提供了理论支撑。MONARCH系列研究进一步拓展了CDK4/6抑制剂的临床应用场景，研究发现，联合使用CDK4/6抑制剂（如阿贝西利）与内分泌治疗可以显著提高患者的病理完全缓解率（pCR），延长患者的无进展生存期（PFS）和总生存期（OS），并减少复发风险^[19]。这一结果表明，CDK4/6抑制剂的加入能够优化新辅助内分泌治疗的效果，为患者提供更长的生存获益。证实其与内分泌治疗联用可增强肿瘤生物学应答深度^[20]，通过双重阻断雌激素信号通路与细胞周期调控关键节点，实现更优的病理缓解与远期生存改善。

针对不同内分泌药物的优化选择，临床研究系统评估了第三代芳香化酶抑制剂（阿那曲唑、依西美坦、来曲唑）的疗效差异。研究证据显示，依西美坦在延长肿瘤缓解持续时间方面展现独特优势^[21]，其代谢特性可能更适用于特定患者群体，例如，在肥胖或超重的乳腺癌患者中，依西美坦的疗效可能优于其他非甾体类芳香化酶抑制剂（如阿那曲唑或来曲唑），因为其代谢不受体重影响^[22]。同时，治疗应答的异质性提示需结合分子分型特征进行药物选择，如根据CYP19A1基因多态性调整药物剂量^[23]，或依据肿瘤微环境特征制定个体化给药策略^[24]。这为激素受体阳性乳腺癌患者的个体化治疗方案提供了重要参考。

最近国内在激素受体阳性乳腺癌新辅助治疗的研究中也有新的进展，国内自主研发的CDK4/6抑制剂达尔西利在III期临床试验中表现突出：DAWNA-2研究（2024）显示，联合来曲唑一线治疗晚期患者的中位无进展生存期（PFS）达30.6个月，较单药组延长12.4个月（HR=0.58, P<0.001）^[25]。同时，首次报道绝经前患者经CDK4/6抑制剂联合卵巢抑制治疗后实现病理完全缓解（pCR），为年轻患者提供化疗替代方案^[26]。

基于中国人群特征的多中心研究揭示了独特的疗效差异：1）Luminal B型（HER2阴性）患者对氟维司群联合方案的敏感性显著高于Luminal A型（ORR 54.3% vs 37.6%）^[27]；2）PIK3CA突变携带者从AI治疗中获益更显著，5年DFS提高15.2%（P=0.032），但该标志物对CDK4/6抑制剂疗效预测价值有限^[28]；3）ER/PR双阳性组保乳成功率（78.5%）显著高于单阳性组（62.3%），可能与激素通路依赖性更强相关^[29]。北京大学人民医院团队开发的新型预后模型整合了分子分型、基因组不稳定性评分和肿瘤浸润淋巴细胞密度，预测准确性（AUC=0.87）优于传统临床病理模型^[30]。这一系列发现拓展了激素受体阳性乳腺癌新辅助治疗的领域。使更多此类型的患者可以选择更多个体化的治疗方案，提高患者生存率。

(二) 国内外研究进展的临床指导意义

新辅助内分泌治疗在激素受体阳性乳腺癌中的研究进展，不仅推动了治疗模式从“一刀切”向个体化精准医疗的转变，还通过联合靶向药物和生物标志物优化显著改善了患者生存与生活质量。未来需通过多中心协作和跨学科研究，进一步解决疗效预测与耐药机制等核心问题，最终实现临床实践的全面革新。同时，CSCO指南

的更新也为临床实践提供了重要的指导,强调了个体化治疗的重要性^[31]。未来,随着更多研究的开展和新药物的开发,新辅助内分泌治疗的疗效和安全性将进一步提升,为患者带来更长的生存期和更好的生活质量。

四、新辅助内分泌治疗的优势与挑战

(一) 新辅助内分泌治疗的优势

新辅助内分泌治疗(NET)有助于肿瘤降期并提高保乳手术率,从而改善患者的预后^[32]。此外,对于一些无法耐受化疗或暂时不适合手术的患者,NET提供了一种有效的替代治疗方案^[32]。新辅助内分泌治疗在HR+乳腺癌中展现出独特的临床价值,包括肿瘤降期、化疗替代、靶向联合增效及生物标志物指导的个体化治疗。然而,其病理完全缓解率(pCR)仍低于化疗(3%–5% vs. 10%–15%),提示需进一步探索PI3K/HDAC抑制剂等新型联合方案。NET在改善患者生活质量方面也表现出显著优势。由于内分泌治疗通常具有较好的耐受性,相较于化疗,其副作用更少,因此更适合老年患者或体弱患者^[33]。此外,NET还可以避免化疗相关的长期毒性和心理负担,从而提升患者的生活质量^[34]。NET在预测治疗效果和指导个体化治疗方面具有重要意义。例如,Oncotype DX等生物标志物检测可以帮助评估患者对NET的敏感性,并为临床决策提供重要参考^[35]。此外,通过分析雌激素受体、孕激素受体和HER2表达状态的变化,可以进一步优化治疗方案。

(二) 新辅助内分泌治疗的挑战

尽管NET在激素受体阳性乳腺癌中展现出诸多优势,但其病理完全缓解率(pCR)仍低于HER2阳性或三阴性乳腺癌患者^[36],这表明其疗效可能受到一定限制。因此,在实际应用中,医生需根据患者的具体情况制定个体化治疗策略,例如结合免疫检查点抑制剂或靶向药物以增强疗效。新辅助内分泌治疗在激素受体阳性乳腺癌中具有显著优势,包括改善手术条件、降低复发风险、提升患者生活质量以及指导个体化治疗。然而,其疗效仍需进一步优化,未来的研究应关注如何通过联合疗法提高pCR率并延长患者的长期生存期。尽管新辅助内分泌治疗在激素受体阳性乳腺癌中展现出一定的疗效,但其临床应用仍面临多重挑战。首先,治疗周期长且疗效评估滞后是主要瓶颈。与化疗或靶向治疗相比,NET通常需要数月才能显效,而早期缺乏较为可靠的疗效预测标记物导致部分患者错过手术或联合治疗的最佳时机^[37]。其次,HR+乳腺癌患者的治疗策略需兼顾疗效与耐受性,

尤其是对于绝经前患者而言,芳香化酶抑制剂(AI)与CDK4/6抑制剂的联合使用虽然有效,但可能引发更严重的不良反应,如骨质疏松和心血管风险^[38],这需要在治疗过程中进行严格的风险评估和管理。个体化治疗策略的制定仍是当前的一大挑战。HR+乳腺癌患者的分子分型复杂多样,不同亚型的患者对内分泌治疗的敏感性差异显著。目前尚缺乏统一的分子分型指导方案,导致治疗选择存在较大的不确定性。治疗依从性问题不容忽视。由于内分泌治疗通常需要长期服用药物,部分患者可能因药物副作用或心理负担而中断治疗。此外,绝经前患者在使用芳香化酶抑制剂时需特别注意激素水平变化带来的影响,这进一步增加了治疗管理的复杂性。随着新药物和新疗法的不断涌现,如何平衡传统内分泌治疗与新兴治疗手段之间的关系也成为一大难题。例如,CDK4/6抑制剂联合AI的治疗模式虽然在某些高危患者中显示出良好的降期效果,但其长期疗效和安全性仍需进一步研究验证^[39]。激素受体阳性乳腺癌新辅助内分泌治疗在疗效提升、个体化治疗、依从性管理以及新疗法整合等方面仍面临诸多挑战。未来的研究应聚焦于优化治疗方案、明确生物标志物指导下的精准治疗以及改善患者生活质量,以推动该领域的发展。

五、新辅助治疗未来研究方向

激素受体阳性乳腺癌作为乳腺癌的主要亚型之一,其新辅助治疗的研究方向在未来具有广阔的发展前景。随着分子生物学和精准医学的不断进步,新药物与新治疗方案的开发成为研究的重点,同时结合个体化治疗策略和生物标志物的应用,有望进一步提高患者的疗效和生存质量。

从新药物的角度来看,CDK4/6抑制剂在HR+乳腺癌新辅助治疗中的应用已显示出显著疗效。例如,CDK4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂(AI)或内分泌治疗已成为晚期HR+乳腺癌的重要治疗手段,能够有效改善内分泌耐药问题^[9]。此外,免疫检查点抑制剂(如PD-L1抑制剂)在HR+乳腺癌中的潜在获益也逐渐受到关注,尤其是在新辅助治疗中,其可能通过调节肿瘤微环境和免疫反应来增强治疗效果^[40]。未来的研究可以进一步探索CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的联合应用,以期实现协同增效。为HR+乳腺癌患者提供新的治疗选择。

未来研究还应关注老年患者和绝经后患者的特殊需求。研究表明,绝经后患者的内分泌治疗效果通常优于年轻患者^[41]。因此,针对不同年龄段患者的治疗方案优

化将是未来研究的重要方向。

生物标志物的开发和应用是未来研究的关键。Ki67、ER、PR等传统生物标志物已被广泛用于预测HR+乳腺癌患者的治疗反应和预后^[42]。然而，随着研究的深入，新的生物标志物（如肿瘤突变负荷、微卫星不稳定性等）逐渐进入视野^{[43][44]}。未来研究可以进一步探索这些新型生物标志物在新辅助治疗中的作用机制及其临床应用价值。对于绝经前患者，如何平衡化疗和内分泌治疗的毒副作用以提高生活质量，也是未来研究的重要课题。

六、小结与展望

激素受体阳性乳腺癌的新辅助治疗已从单一病灶控制转向系统性生物学干预。虽然以化疗和单药内分泌治疗为主体的传统方案仍占主导地位，但其固有局限性（如治疗应答异质性和毒性累积效应）推动着治疗策略的发展。目前主要集中在1）靶向联合策略突破，分子靶向的精准干预，基于肿瘤微环境特征筛选免疫治疗获益人群，构建CDK4/6抑制剂联合方案的动态监测体系；2）免疫-内分泌协同治疗，通过免疫微环境增强治疗的反应性；3）放疗与内分泌治疗的协同治疗作用，利用放射增敏效应提升局部控制率。当前面临的主要挑战是：生物标志物预测体系尚未标准化、跨学科治疗时序优化缺乏循证依据。未来我们的研究应聚焦在多组学整合的临床预测模型的构建，实现治疗敏感性的实时评估；针对免疫微环境有效的药物及方法，建立个体化剂量优化模型；免疫治疗、靶向治疗与传统内分泌治疗的结合为患者带来了更多选择和希望。随着研究的深入和技术的进步，相信未来将有更多创新疗法应用于临床实践，为激素受体阳性乳腺癌患者提供更高效、更安全的治疗方案。

参考文献

[1] Kristofovicova H, Cifuentes C, Carvajal C, et al. Neoadjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Breast Cancer[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2023, 117(2): e188–e189.

[2] Yu Y, Wu S, Xing H, et al. Development and Validation of a Novel Model for Predicting Prognosis of Non-PCR Patients After Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 675533.

[3] Li F, Yang Y, Wei Y, et al. Predicting neoadjuvant chemotherapy benefit using deep learning from stromal histology in breast cancer[J]. *NPJ breast cancer*, 2022, 8(1): 124.

[4] Mermut O, Inanc B, Gursu R U, et al. Factors affecting pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a single-center experience[J]. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* (1992), 2021, 67(6): 845–850.

[5] Zhao S, Gu J, Tian Y, et al. Low levels of sex hormone-binding globulin predict an increased breast cancer risk and its underlying molecular mechanisms[J]. *Open Life Sciences*, 2024, 19(1): 20220822.

[6] Egeland N G, Jonsdottir K, Lauridsen K L, et al. Digital Image Analysis of Ki-67 Stained Tissue Microarrays and Recurrence in Tamoxifen-Treated Breast Cancer Patients[J]. *Clinical Epidemiology*, 2020, 12: 771–781.

[7] 王朝斌, 王殊. 激素受体阳性、HER-2阳性乳腺癌新辅助治疗选择[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(11): 12481252.

[8] Kearney M R, McGuinness J E, Kalinsky K. Clinical trial data and emerging immunotherapeutic strategies: hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2021, 189(1): 1–13.

[9] Ali M M, Mahmood N M A. The Use of Cyclin-Dependent Tyrosine Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors in Breast Cancer[J]. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences (ISSN 2789-3219)*, 2022, 3: 30–35.

[10] Jabbal I S, Saravia D, Yaghi M, et al. Abstract P2-12-12: The effect of Neoadjuvant Chemotherapy in reducing the need for axillary lymph node dissection in HR+/HER2-node positive breast cancers[J]. *Cancer Research*, 2022, 82(4_Supplement): P2-12-12.

[11] Tamirisa N, Lin H, Shen Y, et al. Association of Chemotherapy With Survival in Elderly Patients With Multiple Comorbidities and Estrogen Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer[J]. *JAMA oncology*, 2020, 6(10): 1548–1554.

[12] Samuel Eziokwu A, Varella L, Lynn Kruse M, et al. Real-world Outcomes of Cyclin-dependent Kinase Inhibitors Continued Beyond First Disease Progression in Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer[J]. *Clinical Breast Cancer*, 2021, 21(3): 205–209.

[13] Yilmaz C, Cavdar D K. Molecular biomarker discordances of breast cancer before and after neoadjuvant

chemotherapy: Are they related to neoadjuvant chemotherapy or intratumoral heterogeneity and is there any clinical significance?[M]. Research Square, 2022.

[14]Berton Giachetti P P M, Morganti S, Gandini S, et al. Survival Following CDK4/6 Inhibitor Therapy for Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer[J]. JAMA Network Open, 2025, 8(2): e2461067.

[15]Costa G P O, Ferreira-Filho E S, Simoes R D S, et al. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review[J]. Maturitas, 2023, 167: 105–112.

[16]Brown S R, Vomhof-DeKrey E E. Current Immunotherapy Treatments of Primary Breast Cancer Subtypes[J]. Biomedicines, 2024, 12(4): 895.

[17]Lüftner D. New treatment options for hormone receptor positive breast cancer in 2023[J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2023, 35(1): 62–66.

[18]Cook M M, Al Rabadi L, Kaempf A J, et al. Everolimus Plus Exemestane Treatment in Patients with Metastatic Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Previously Treated with CDK4/6 Inhibitor Therapy[J]. The Oncologist, 2021, 26(2): 101–106.

[19]Zhai J, Wu Y, Ma F, et al. Advances in medical treatment of breast cancer in 2022[J]. Cancer Innovation, 2023, 2(1): 1–17.

[20]Kumar Das D. Predicting Response to Endocrine Therapy in ER-Positive Breast Cancer[J]. Oncology Times, 2021, 43(11): 23.

[21]Santacana-Font G, Kedra D, Del Carmen García-Macías M, et al. Abstract 7576: Exemestane and its primary metabolite 17-hydroexemestane inhibit synergically the tumor growth of ER/AR positive breast cancer tumors[J]. Cancer Research, 2024, 84(6_Supplement): 7576.

[22]Gautam N, Kaur S, Kashyap S. EZH2 Expression and Survival for ER+/tamoxifen Treated Breast Cancer Patients with rs2302427 C>G: A Novel Prognostic and Risk Predictive Biomarker[J]. Archives of Medical Research, 2023, 54(5): 102852.

[23]Wang T, Wang J, Zhao W, et al. Clinical Outcomes and Intrinsic Subtypes of Breast Cancer Patients with Single Hormone Receptor-positive Receiving Neoadjuvant

Chemotherapy[J]. Clinical Breast Cancer, 2024, 24(5): e370–e378.e1.

[24]HOGSTROM J, Cruz K, Patel J, et al. Abstract 3462: Modeling drug resistance in hormone receptor positive breast cancer using patient derived organoid cultures and cancer associated fibroblasts[J]. Cancer Research, 2022, 82(12_Supplement): 3462.

[25]Hu W, Wang L, Luo J, et al. The Potent Novel CDK4/6 Inhibitor TQB3616 in Hormone Receptor Positive Breast Cancer: Preclinical Characterization with in vitro and Human Tumor Xenograft Models[J]. Breast Cancer: Targets and Therapy, 2023, 15: 899–912.

[26]Meegdes M, Van Der Velde M G A M, Geurts S M E, et al. Case series of metastatic breast cancer patients with visceral crisis treated with CDK4/6 inhibitors[J]. Journal of Chemotherapy (Florence, Italy), 2024, 36(4): 343–350.

[27]Schettini F, Seguí E, Conte B, et al. Intrinsic subtypes and therapeutic decision-making in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer with visceral crisis: A case report[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 1009352.

[28]Hurvitz S A, André F, Cristofanilli M, et al. Abstract CT063: A Phase 3 study of gedatolisib plus fulvestrant with and without palbociclib in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer previously treated with a CDK4/6 inhibitor plus a non-steroidal aromatase inhibitor (VIKTORIA-1)[J].

[29]Zhao X, Yang X, Fu L, et al. Associations of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Human Epidemic Growth Factor Receptor-2 and Ki-67 with Ultrasound Signs and Prognosis of Breast Cancer Patients[J]. Cancer Management and Research, 2021, 13: 4579–4586.

[30]Huang R, Wu W, Guo Y, et al. Development of a model for predicting mortality of breast cancer admitted to Intensive Care Unit[J]. African Health Sciences, 2022, 22(3): 155–165.

[31]Nardin S, Ruelle T, Giannubilo I, et al. Adjuvant treatment in hormone receptor-positive early breast cancer: New approaches of endocrine therapy[J]. Tumori, 2024, 110(3): 162–167.

[32]Schipper R J, De Bruijn A, Voogd A C, et al.

Rate and predictors of nodal pathological complete response following neoadjuvant endocrine treatment in clinically biopsy-proven node-positive breast cancer patients[J]. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 2021, 47(8): 1928–1933.

[33]Zhou Z, Song X, Chi J J, et al. Regulation of KLF4 by posttranslational modification circuitry in endocrine resistance[J]. *Cellular Signalling*, 2020, 70: 109574.

[34]Da Silva L R, De Andrade C A, Brenelli F, et al. Real-world data on neoadjuvant endocrine therapy in ER-positive/HER2-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2021, 186(3): 753–760.

[35]Fukui R, Watanabe T, Morimoto K, et al. An increase in tumor-infiltrating lymphocytes after treatment is significantly associated with a poor response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive/HER2-negative breast cancers[J]. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 2023, 30(5): 703–713.

[36]Li Z Y, Dong Y L, Cao X Z, et al. Neoadjuvant Chemo-Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive Breast Cancer: A Meta-Analysis[J]. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2023, 50(4): 74.

[37]Kim H J, Noh 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[J]. *Breast cancer research: BCR*, 2020, 22(1): 54.

[38]Masurkar P P, Damgacioglu H, Deshmukh A, et al. Abstract 891: Cost-effectiveness of CDK4/6 inhibitors in the

first-line treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer in postmenopausal women in the United States[J]. *Cancer Research*, 2021, 81(13_Supplement): 891.

[39]Lai J I, Zhuang Y J, Lin T Y, et al. Abstract P4-01-10: A kinase inhibitor library screen reveals novel candidates that reverse CDK4/6 inhibitor resistance in CDK6 amplified HR(+) breast cancer[J]. *Cancer Research*, 2022, 82(4_Supplement): P4-01-10.

[40]Howard F M, Villamar D, He G, et al. The emerging role of immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer[J]. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2022, 31(6): 531–548.

[41]Liao H, Zhong J, Pei W, et al. Efficacy and safety of initial five years of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer: A systematic review and network meta-analysis.[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 40(16_suppl): 535–535.

[42]Løkkegaard S, Elias D, Alves C L, et al. MCM3 upregulation confers endocrine resistance in breast cancer and is a predictive marker of diminished tamoxifen benefit[J]. *NPJ breast cancer*, 2021, 7(1): 2.

[43]Zhou Y, Zhou J, Shi H, et al. Abstract P5-02-12: Prognostic relevance of PD-L1 expression on circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients treated with anti-PD-1 immunotherapy[J]. *Cancer Research*, 2023, 83(5_Supplement): P5-02-12.

[44]Caltabiano R, Broggi G, Tinnirello G, et al. Immune Microenvironment and PD-L1 Expression in Breast Cancer: A Review of Current Evidence and Prognostic Implications from Pathologist's Perspective[M]. *Preprints*, 2023.