Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2022, Т. 11, №1, с. 23-27
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101123

P.A. Herzen Journal of Oncology
2022, Vol. 11, №1, pp. 23-27
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101123

Полный патоморфологический ответ после неоадъювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы

© А.Д. ЗИКИРЯХОДЖАЕВ[1, 2, 3], А.Р. БОСИЕВА[1], Д.В. БАГДАСАРОВА[1], Н.Н. ВОЛЧЕНКО[1], А.А. ФЕДЕНКО[1, 3], М.В. СТАРКОВА[1], И.С. ДУАДЗЕ[2], Ф.С. ХУГАЕВА[2], В.В. ЕФАНОВ[1], Ф.Н. УСОВ[1]

[1]МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение влияния полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) после неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) у больных раком молочной железы (РМЖ) на 3-, 5-летнюю безрецидивную и общую выживаемость.

Материал и методы. С 2013 по 2020 г. проанализирована медицинская документация 200 больных РМЖ II—III стадии (исключена IIIB стадия), которым на втором этапе комплексного лечения выполнены органосохраняющие операции и радикальные мастэктомии после НАПХТ в отделении ОРПХ молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена. Распределение по стадиям РМЖ было следующим: I стадия диагностирована у 5 больных (2,5%), II стадия — у 113 (56,5%), III стадия — у 82 (41%) (исключена IIIB стадия).

Результаты. Полный патоморфологический ответ (pCR) был достигнут у 37 (18,5%) больных, частичный (pPR) — у 163 (81,5%). Полный патоморфологический ответ наиболее часто был достигнут при инвазивном неспецифическом РМЖ (90,5%). Из 37 больных в 37,5% случаев pCR достигнут при тройном негативном типе, в 30% при Her2/neu-позитивном, в 17,5% при люминальном B, Her2/neu-позитивном, в 15% при люминальном B, Her2/neu-негативном типах. Полный патоморфологический ответ достигнут при низкодифференцированном РМЖ (G3) в 57,5% случаев, при умеренно-дифференцированном (G2) в 42,5%. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составила 100%. У 1 больной отмечено прогрессирование заболевания в виде метастазирования в легкие спустя 22 месяцев после хирургического лечения.

Заключение. На основании проведенного исследования установлена корреляционная зависимость между степенью патоморфологического ответа опухоли у больных РМЖ после НАПХТ и показателями 3-, 5-летней безрецидивной и общей выживаемостью. Прогностическая ценность полного патоморфологического ответа (pCR) находится в прямой зависимости от ИГХ-типа рака молочной железы, который чаще выявляют при агрессивных морфологических вариантах: her2/neu-позитивном типе у 47,5%, тройном негативном — у 37,5% больных.

Ключевые слова: *рак молочной железы, неоадъювантная полихимиотерапия, полный патоморфологический ответ, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Зикиряходжаев А.Д. — https://orcid.org/0000-0001-7141-2502
Босиева А.Р. — https://orcid.org/0000-0003-0993-8866
Багдасарова Д.В. — https://orcid.org/0000-0001-9195-4181
Волченко Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-0421-4172
Феденко А.А. — https://orcid.org/0000-0003-4927-5585
Старкова М.В. — https://orcid.org/0000-0003-4141-8414
Дуадзе И.С. — https://orcid.org/0000-0002-9577-584X
Хугаева Ф.С. — https://orcid.org/0000-0001-9749-0445
Ефанов В.В. — https://orcid.org/0000-0002-6604-2698
Усов Ф.Н. — https://orcid.org/0000-0002-9510-1434
Автор, ответственный за переписку: Босиева А.Р. — e-mail: ms.bosieva@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Зикиряходжаев А.Д., Босиева А.Р., Багдасарова Д.В., Волченко Н.Н., Феденко А.А., Старкова М.В., Дуадзе И.С., Хугаева Ф.С., Ефанов В.В., Усов Ф.Н. Полный патоморфологический ответ после неоадъювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(1):23–27. https://doi.org/10.17116/onkolog20221101123

A pathological complete response after neoadjuvant combination chemotherapy in breast cancer patients

© A.D. ZIKIRYAKHODZHAEV[1, 2, 3], A.R. BOSIEVA[1], D.V. BAGDASAROVA[1], N.N. VOLCHENKO[1], A.A. FEDENKO[1, 3], M.V. STARKOVA[1], I.S. DUADZE[2], F.S. KHUGAEVA[2], V.V. EFANOV[1], F.N. USOV[1]

[1]P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
[3]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the effect of a pathological complete response (pCR) of the tumor after neoadjuvant combination chemotherapy (NACCT) on 3- and 5-year relapse-free and overall survival rates in breast cancer (BC) patients.

Subjects and methods. The authors analyzed the 2013—2020 medical records of 200 patients with Stage II—III BC (Stage IIIB was ruled out), who underwent organ-sparing surgeries and radical mastectomies at the second stage of combination treatment after NACCT at the Department of Breast and Skin Cancer and Reconstructive and Plastic Surgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. The distribution of BC stages was as follows: Stage I was diagnosed in 5 (2.5%) patients; Stage II in 113 (56.5%), and Stage III in 82 (41%) (Stage IIIB was ruled out).

Results. A pCR was achieved in 37 (18.5%) patients; a pathological partial response was in 163 (81.5%). The pCR was most commonly achieved in patients with invasive non-specific BC (90.5%). In the 37 patients, the pCR was achieved in patients with triple-negative BC (37.5%), Her2/neu-positive BC (30%), Her2/neu-positive luminal B BC (17.5%), and Her2/neu-negative luminal B BC (15%); pCR was most frequently observed in high-grade (G3) BC (57.5%) and in moderate-grade (G2) BC (42.5%). The 5-year relapse-free and overall survival rates were 100%. One patient was noted to have progressive disease as lung metastasis at 22 months after surgical treatment.

Conclusion. The investigation has established a correlation between the degree of a pathological tumor response in BC patients after NACCT and the rates of 3- and 5-year disease-free and overall survival. The predictive value of pCR is in direct proportion to the IHC-defined type of BC, which is more often detected in its aggressive morphological variants: her2/neu-positive (47.5%) and triple- negative (37.5%).

Keywords: *breast cancer, neoadjuvant combination chemotherapy, pathological complete response, relapse-free survival, overall survival.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Zikirjahodzhaev A.D. — https://orcid.org/0000-0001-7141-2502
Bosieva A.R. — https://orcid.org/0000-0003-0993-8866
Bagdasarova D.V. — https://orcid.org/0000-0001-9195-4181
Volchenko N.N. — https://orcid.org/0000-0003-0421-4172
Fedenko A.Al. — https://orcid.org/0000-0003-4927-5585
Starkova M.V. — https://orcid.org/0000-0003-4141-8414
Duadze I.S. — https://orcid.org/0000-0002-9577-584X
Hugaeva F.S. — https://orcid.org/0000-0001-9749-0445
Efanov V.V. — https://orcid.org/0000-0002-6604-2698
Usov F.N. — https://orcid.org/0000-0002-9510-1434
Corresponding author: Bosieva A.R. — e-mail: ms.bosieva@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Zikiryakhodzhaev AD, Bosieva AR, Bagdasarova DV, Volchenko NN, Fedenko AA, Starkova MV, Duadze IS, Khugaeva FS, Efanov VV, Usov FN. A pathological complete response after neoadjuvant combination chemotherapy in breast cancer patients.
P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena. 2022;11(1):23–27. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101123

За последнее 10-летие системная лекарственная терапия при раке молочной железы (РМЖ) демонстрирует высокую чувствительность, эффективность и стала одним из стандартных методов лечения на ранних стадиях РМЖ, что повышает возможность выполнения органосохраняющих операций и улучшает качество жизни больных [1, 2]. Благодаря достижениям в разработке химиотерапевтических препаратов значительно увеличилась частота полных резорбций опухолевых узлов [3].

Наиболее оптимальным исходом неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) является полный патоморфологический ответ (pCR) — отсутствие опухолевых клеток в молочной железе и метастатически измененных регионарных лимфатических узлах [4]. Достижение pCR коррелирует с улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости [5—8]. По данным зарубежных исследований (авторов), при морфологическом исследовании частота полного патоморфологического ответа (pCR) достигает 50% у больных РМЖ после НАПХТ. При Her2/neu-позитивном типе РМЖ в 80% случаев совпадают полный клинический (cCR) и патоморфологический ответ pCR [5—8]. Кроме того, проведенный FDA (Food and Drug Administration) в 2014 году метаанализ рандомизированных, контролируемых исследований продемонстрировал улучшение показателей безрецидивной, общей выживаемости при достижении pCR (ypT0N0M0) по сравнению с группой больных с резидуальными опухолевыми узлами [9]. Наиболее выраженная корреляция между молекулярно-биологическим типом РМЖ и pCR наблюдается при Her2/neu-позитивном и тройной негативном типах [10—13]. Согласно недавним исследованиям, наличие резидуальной опухоли является критерием отбора для стратификации больных в группу риска прогрессирования РМЖ после НАПХТ. Так, например, назначение капецитабина в адъювантном режиме больным тройным негативным типом РМЖ с резидуальной опухолью после НАПХТ демонстрирует улучшение показателей общей выживаемости [14]. Wunderle M. с соавт. (2018) на основании проведенного исследования пришли к выводу, что мутация гена *BRCA1* была ассоциирована с повышением частоты достижения pCR у больных РМЖ, однако при наличии мутации гена *BRCA2* подобной корреляции не отмечено [15].

Оценка эффективности НАПХТ осуществляется субъективными и объективными методами исследования. Критерием эффективности предоперационной полихимиотерапии является уменьшение размеров опухолевого узла, а также метастатически измененных регионарных лимфатических узлов. Согласно S.K. Apple и соавт. [16], субъективная оценка клинического эффекта (физикально или пальпаторно) имеет тенденцию к преувеличению. Субъективный клинический эффект оценивается с помощью ультразвукового метода исследования (УЗИ) молочных желез, рентгеномаммографии, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Таблица 1. **Распределение больных с учетом схем НАПХТ**
Table 1. **Distribution of patients according to NACCT regimens**

Схема неоадъювантной лекарственной терапии	Число больных	
	абс.	%
4АС+4Т (доксорубицин 60 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м2 в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла + доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла)	76	38
4АС+4ТН (доксорубицин 60 мг/м2 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба 12 мес)	30	15
4АС (Доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день1 раз в 3 нед, 4 цикла)	9	4,5
4АС+12Р (доксорубицин 60 мг/м в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 2 нед, 4 цикла + паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений)	39	19,5
4АС+12РН (доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день) 1 раз в 3 нед, 4 цикла +паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно, 12 введений + трастузумаб 2 мг/кг (нагрузочная доза 4 мг/кг) в/в еженедельно 12 введений, далее — по 6 мг/кг 1 раз в 3 нед; общая длительность введения трастузумаба 12 мес)	18	9
6АС (Доксорубицин 60 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день1 раз в 3 нед, 6 циклов)	12	6
4Т+Карбоплатин (Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 4 цикла)	3	1,5
6Т+Карбоплатин+Н (Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + карбоплатин AUC6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед + трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед, 6 циклов; общая длительность введения трастузумаба 12 мес)	13	6,5

В исследовании C. Murphy и соавт. (2018) отметили, что МРТ молочных желез позволяет наиболее точно предположить полный клинический ответ опухоли после проведенной НАПХТ, что подтверждено данными морфологического исследования, особенно при Her2/neu-позитивных типах РМЖ. Тем самым доказана 58% чувствительность, и 100% специфичность метода [17].

Таким образом, цель исследования — в изучении частоты встречаемости полного патоморфологического ответа опухоли (pCR) после проведения НАПХТ у больных различными морфологическими типами РМЖ и его влияния на 3-, 5-летнюю безрецидивную и общую выживаемость.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью проведен анализ проспективно-ретроспективного нерандомизированного клинического материала на базе отделения онкологии и реконструктивно-пластический хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена. Объектом исследования были 200 женщин РМЖ с клинической стадией заболевания cT1-3N0-3M0, которым в период с 2013 по 2020 г. после НАПХТ было выполнено хирургическое лечение (органосохраняющие операции — ОСО, радикальные мастэктомии — РМЭ). Средний возраст больных составил 51,9±10,6 года.

На основании клинико-инструментальных методов исследования диагностирована I стадия РМЖ у 5 (2,5%) больных, II стадия у 113 (56,5%), III стадия у 82 (41%) (исключена IIIB стадия). Биопсия сторожевого лимфатического узла выполнена 54 (27%) больным. Средний размер опухолевого узла до НАПХТ составил 30,8±11,2 мм, после НАПХТ — 13,9±11 мм.

Инвазивный рак неспецифического типа (WHO — Classification of tumors of the breast, 2012) диагностирован в 90,5% случаев, инвазивный дольковый — в 5,0%, комбинированный рак молочной железы — в 1,5%, атипичный (слизистый рак) — в 3,5%. По иммуногистохимическому типу распределение больных было следующим: люминальный тип А выявлен в 9,5% случаев, люминальный тип В, Her2/neu-негативный — в 32%, люминальный тип В, Her2/neu-позитивный — в 17%, Her2/neu-позитивный тип — в 13%, тройной негативный тип — в 28,5%.

Размер опухоли до начала НАПХТ в 10% соответствовал T1 (стадирование РМЖ по 8-й классификации TNM, предложенной Американским объединенным комитетом по раку — American Joint Committee on Cancer, AJCC), в 77% — T2, в 13% — T3. После завершения НАПХТ патоморфологические размеры опухолевого узла соответствовали pT1 в 55,5% случаев, pT0 (полная резорбция опухоли) в 23,5%, pT2 в 21%.

На основании клинико-инструментальных и цитологического методов исследований метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов выявлено в 65,5% случаев (N1 — 34%, N2 — 11,5%, N3 — 20%). После НАПХТ при плановом морфологическом исследовании распределение было следующим: pN0 — 64,5%, pN1- 20%, pN2 — 8%, pN3 — 7,5%.

Наиболее распространенной схемой НАПХТ стала 4АС+4Т, которая проведена в 38% случаев при люминальных и тройном негативном типе РМЖ, при her2/neu-позитивных типах — 4АС+4ТН, которая проведена в 15% случаев **(табл. 1)**.

Результаты и обсуждение

Из 200 больных, включенных в исследование, 100 выполнены органосохраняющие операции, 100 — радикальные мастэктомии по Мадену. Средний период наблюдения составил 24,4 мес (95%, ДИ 21,4—32,4). Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область резецированной молочной железы с разовой очаговой дозой (РОД) 2—2,5 Гр в суммарной очаговой дозе (СОД) 45 Гр проведена 100 больным, ДЛТ на зоны регионарного лимфооттока РОД 2—2,5 Гр, СОД 45 Гр — 26 больным.

В 68% случаев проведена ДЛТ на область переднебоковой поверхности грудной стенки и зон регионарного лимфооттока РОД 2—2,5 Гр, СОД 45 Гр.

Полный патоморфологический ответ (pCR) был достигнут у 37 (18,5%) больных, частичный ответ (pPR) — у 163 (81,5%). Наиболее распространенным гистологическим типом в группе больных, достигших pCR, был инвазивный неспецифический рак (99%). Из 37 больных в 37,5% случаев pCR достигнут при тройном негативном типе, в 30%

Таблица 2. **Распределение больных, достигших полного и частичного патоморфологического ответов с учетом схем НАПХТ**

Table 2. **Distribution of patients who have achieved pathological complete and partial responses according to NACCT regimens**

Схема НАПХТ	Патоморфологический ответ			
	pPR		pCR	
	число больных			
	абс.	%	абс.	%
Her2/neu-позитивные опухоли				
4АС+12РН	16	88,9	2	11,1
4АС+4ТН	18	60	12	40
6Т+Карбоплатин+Н	10	76,9	3	23,1
Her2/neu-негативные опухоли				
4АС+4Т	69	90,8	7	18,9
4АС	7	77,8	2	5,4
4АС+12Р	28	71,8	11	29,7
6АС	12	100	0	0
4Т+Карбоплатин	3	100	0	0

при Her2/neu-позитивном, в 17,5% при люминальном В, Her2/neu-позитивном, в 15% при люминальном В, Her2/neu-негативном типах. Полный патоморфологический ответ достигнут при низкодифференцированном РМЖ (G3) в 57,5% случаев, при умеренно-дифференцированном (G2) в 42,5%.

Как видно из **табл. 2**, наиболее эффективными схемами НАПХТ, при которых достигнут pCR патоморфологический ответ были 4АС+4ТН, которую применяли при her2/neu-позитивных опухолях, и 4АС+12Р — при her2/neu-негативных (у 40 и 29,7% больных соответственно).

5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составила 100%. У 1 больной отмечено прогрессирование заболевания в виде метастазирования в легкие спустя 22 мес после хирургического лечения.

Обсуждение

Представлены ретроспективные данные 200 больных РМЖ, которым выполнены ОСО и РМЭ после НАПХТ в отделении ОРПХ молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена. Результаты исследования продемонстрировали, что полная резорбция опухолевого узла как в молочной железе, так и в метастатически измененных регионарных лимфатических узлах (ypT0N0 cM0) коррелирует с улучшением показателей общей и безрецидивной выживаемости. Отмечена положительная корреляция между pCR и ИГХ типом РМЖ, которая была наиболее выраженной при высокоагрессивных типах РМЖ (тройной негативный, her2/neu-позитивные типы).

Данные мировой литературы также свидетельствуют о том, что наиболее выраженный ответ на НАПХТ достигается при тройном негативном и her2/neu-позитивных типах РМЖ (до 45—70%). Полученные данные соответствуют зарубежным. Также авторами различных исследований отмечено улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости в данной группе больных, что также подтверждается результатами настоящего исследования.

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Xuan Li и соавт. [18], в который было включено 17 исследований (4639 больных РМЖ), изучена зависимость безрецидивной выживаемости при полной патоморфологической резорбции (pCR) и при наличии резидуальных опухолевых узлов. Таким образом, из 2197 больных, которым выполнены ОСО после НАПХТ, частота развития рецидива составила 3,9% (0—10,8%) в группе pCR и 8,1% (2,3—17,2%) в группе больных с резидуальными опухолевыми узлами. Объединенные данные продемонстрировали, что больные, которые достигли pCR при ОСО после НАПХТ, имели значительно более низкие показатели частоты рецидивирования: суммарно 0,59% (0,38—0,92%) и соответственно лучше показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в данной группе — 0,47% (0,26—0,83%).

Многоцентровое исследование, проведенное H. Bear и соавт. (2006), также продемонстрировало улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемостей у больных, которые достигли полного патоморфологического ответа после НАПХТ [19].

Заключение

На основании проведенного исследования установлена корреляционная зависимость между степенью патоморфологического ответа опухоли у больных РМЖ после НАПХТ и показателями 3-, 5-летней безрецидивной и общей выживаемостью. Прогностическая ценность полного патоморфологического ответа (pCR) находится в прямой зависимости от ИГХ-типа рака молочной железы, который чаще выявляют при агрессивных морфологических вариантах: her2/neu-позитивном типе у 47,5%, тройном негативном — у 37,5% больных.

Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна исследования — А.Д. Зикиряходжаев, А.Р. Босиева, Д.В. Багдасарова, Н.Н. Волченко, А.А. Феденко, М.В. Старкова, И.С. Дуадзе, Ф.Н. Усов, В.В. Ефанов, Ф.С. Хугаева

Статистическая обработка данных — А.Р. Босиева, Д.В. Багдасарова

Написание текста — А.Р. Босиева, Д.В. Багдасарова

Редактирование текста — А.Д. Зикиряходжаев, А.А. Феденко, А.Р. Босиева, Д.В. Багдасарова, Ф.Н. Усов, В.В. Ефанов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen M, Bernstam F, Hunt K, Thames H, Oswald M, Outlaw E, Strom E, McNeese M, Kuerer H. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2303-2312. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.062
2. Boughey J, Peintinger F, Bernstam F, Perry A, Hunt K, Babiera G, Singletary S, Bedrosian I, Lucci A, Buzdar A, Pusztai L. Impact of preoperative versus postoperative chemotherapy on the extent and number of surgical procedures in patients treated in randomized clinical trials for breast cancer. *Ann Surg*. 2006;244(3):464-469. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000234897.38950.5c
3. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(3):559-567. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4801-3
4. Fayanju OM, RenY, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, Hwang ES. The clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT). *Ann Surg*. 2018;268(4):591-601. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002953
5. Minckwitz G, Untch M, Blohmer J, Costa S, Eidtmann H, Fasching P, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595
6. Szentmartoni G, Tokes A, Tokes T, Somlai K, Szasz A, Torgyík L, Kulka J, Magdolna Dank. Morphological and pathological response in primary systemic therapy of patients with breast cancer and the prediction of disease free survival: a single center observational study. *Croat Med J*. 2016;57(2):131-139. https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.131
7. Поддубная И.В., Колядина И.В. *Неоадъювантная химиотерапия HER2- положительного рака молочной железы. Практическое руководство*. М.: ММА «МедиаМедика»; 2016. Poddubnaya IV, Kolyabina IV. *Neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer. Prakticheskoe rukovodstvo*. M.: MMA «MediaMedika»; 2016. (In Russ.).
8. Колядина И.В. Эволюция неоадъювантного подхода при первично операбельном раке молочной железы в последнюю декаду: модный тренд или реальная клиническая практика? *Современная онкология*. 2017;19(1):9-16. Kolyadina IV. The evolution of the neoadjuvant approach in primary operable breast cancer in the last decade: a fashion trend or real clinical practice? *Sovremennaya onkologiy*. 2017;19(1):9-16. (In Russ.).
9. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical beneft in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8
10. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA. Defnition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-1804. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595
11. Dowsett M, Ebbs S, Dixon J, Skene A, Grifth C, Boeddinghaus I. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: infuence of hormonal status and HER-2 in breast cancer—a study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol*. 2015;23(11):2477-2492. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.559
12. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3342-3354. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.05.023
13. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, Linn SC, Loo CE, Wesseling J, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2411-2418. https://doi.org/10.1245/s10434-010-1008-1
14. Masuda N, Lee S, Ohtani S, Im Y, Lee E, Yokota I. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147-2159. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645
15. Wunderle M, Gass P, Häberle L, Flesch V, Rauh C, Bani M, Hack C, Schrauder M, Jud S, Emons J, Erber R, Ekici A. BRCA mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171(1):85-94. https://doi.org/10.1007/s10549-018-4797-8
16. Apple SK, Suthar F. How do we measure a residual tumor size in Histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *Breast*. 2006;15(3):370-376. https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.08.002
17. Murphy C, Mukaro V, Tobler R, Asher R, Gibbs E, West L. Evaluating the role of magnetic resonance imaging post-neoadjuvant therapy for breast cancer in the NEONAB trial. *Intern Med J*. 2018;48(6):699-705. https://doi.org/10.1111/imj.13617
18. Xuan Li, Dai D, Chen B, Tang H, Wei W. Oncological outcome of complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):1-8. https://doi.org/10.1186/s12957-017-1273-6)
19. Bear H, Anderson S, Smith R. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2019-2022. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.1665

Поступила 27.08.2021
Received 27.08.2021
Принята в печать 18.11.2021
Accepted 18.11.2021