

Kliniczne implikacje odpowiedzi patomorfologicznej w HER2-dodatnim oraz trójujemnym raku piersi po przedoperacyjnym leczeniu systemowym (neoadiuwantowym)

Clinical implications of pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy in patients with HER2-positive and triple negative breast cancer

Zespół autorski:

Łukasz Szyłberg¹, Adam Kowalewski¹, Marek Zdrenka¹, Andrzej Marszałek²

¹Zakład Patologii Nowotworów Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

²Zakład Patologii Nowotworów Centrum Onkologii w Poznaniu oraz Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek
 Zakład Patologii Nowotworów
 Centrum Onkologii w Poznaniu
 oraz Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
 ul. Garbary 15, 61-886 Poznań
 e-mail: amars@ump.edu.pl

Copyright © 2020 Via Medica
 ISSN 2450-1646

STRESZCZENIE

Skuteczność neoadiuwantowego leczenia chorych na raka piersi ocenia patomorfolog podczas badania preparatu operacyjnego. Jednym z możliwych wyników jest całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR), która oznacza nieobecność raka inwazyjnego w materiale pooperacyjnym. Stwierdzenie pCR lub nieobecność takiej odpowiedzi wpływa na dalsze postępowanie kliniczne. W przypadku raków HER2-dodatnich uzyskanie pCR daje możliwość kontynuowania leczenia uzupełniającego (adiuwantowego) z wykorzystaniem blokowania receptora za pomocą przeciwciał monoklonalnych (np. trastuzumab). Jeśli jednak nie uzyskano pCR, chore osiągają znacząco większą korzyść w następstwie zastosowania koniugatu przeciwciała monoklonalnego z lekiem cytotoksycznym blokującym mikrotubule DM1 (trastuzumab emtanzyna). W rakach trójujemnych — w przypadku uzyskania pCR — leczenie adiuwantowe nie jest zalecane, natomiast w sytuacji nieuzyskania pCR należy rozważyć użycie kapecytabiny.

Słowa kluczowe: pCR, odpowiedź patomorfologiczna, rak piersi, terapia adiuwantowa, leczenie neoadiuwantowe

ABSTRACT

The effectiveness of neoadjuvant therapy in breast cancer patients is evaluated by pathologist on surgically resected specimen. One of the possible diagnosis could be pathological complete response (pCR) which is consistent with lack of invasive carcinoma in surgical specimen. Further clinical protocols are based on finding if pCR was achieved or not. In HER2-positive cancers when pCR is obtained it gives a possibility for prolonged adjuvant therapy with receptor blocking monoclonal antibodies (trastuzumab). While in cases without pCR, patients might benefit from introduction of antibody-drug conjugate, eg. with cytostatic that blocks DM1 microtubules (trastuzumab emtanzyn). In triple-negative breast cancers with pCR adjuvant therapy is not recommended, while in cases with no pCR use of capecytabin should be taken into consideration.

Key words: pCR, pathological response, breast cancer, adjuvant therapy, neoadjuvant therapy

Wprowadzenie

Przedoperacyjne leczenie systemowe (neoadiuwantowe) chorych na raka piersi zyskuje coraz większe znaczenie, ponieważ jednym z istotnych efektów leczenia

może być doprowadzenie do zmniejszenia rozmiarów guza, co u części chorych z pierwotnie nieoperacyjnym rakiem umożliwia przeprowadzenie leczenia operacyjnego. Natomiast w przypadku nowotworów pierwotnie możliwych do usunięcia operacyjnego pojawia się szansa

Tabela 1. Zestawienie odpowiedzi patomorfologicznej z odpowiadającym zapisem pTNM

Odpowiedź patomorfologiczna	Zapis pTNM
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)	ypT0N0 lub ypTisN0
Częściowa odpowiedź patomorfologiczna (pPR)	ypT1-4 lub ypN \geq 1
Brak odpowiedzi patomorfologicznej (nPR)	ypT1-4 lub ypN \geq 1

na ograniczenie zakresu operacji [1]. Zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego umożliwi również przeprowadzenie w materiale pooperacyjnym oceny wrażliwości komórek nowotworowych na zastosowaną terapię. W zależności od patomorfologicznej odpowiedzi możliwe jest wprowadzenie zmian w planie dalszego postępowania — eskalacja leczenia lub jego deeskalacja oraz indywidualizacja terapii na podstawie oszacowania ryzyka nawrotu choroby.

U części chorych terapia noadiuwantowa skutkuje całkowitą remisją nowotworu w obrębie piersi i węzłów chłonnych (pCR, *pathological complete response*), co wiąże się ze znaczącym wydłużeniem całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*), szczególnie w przypadkach trójujemnego (TNBC, *triple-negative breast cancer*) oraz HER2-dodatniego raka piersi [2, 3]. W 2020 roku opublikowano metaanalizę badań klinicznych na podstawie danych ponad 27 000 pacjentów, która wykazała korelację EFS (*event free survival*, przeżycie wolne od zdarzeń) i OS (*overall survival*, przeżycie całkowite) z wynikami pCR. Osiągnięcie pCR w porównaniu z brakiem pCR było związane z poprawą parametru EFS (HR 0,31) w całej populacji oraz odpowiednio w TNBC (HR 0,18) i w HER2-dodatnim raku piersi (HR 0,32), jak również wiązało się z poprawą przeżycia (HR 0,22). Związek pCR z EFS był **podobny wśród pacjentów**, którzy otrzymywali chemioterapię uzupełniającą (HR 0,34) oraz gdy nie otrzymywali chemioterapii uzupełniającej (HR 0,36) [4].

Potwierdzone w badaniu patomorfologicznym rozpoznanie raka piersi jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia. Materiał uzyskany przy użyciu biopsji gruboigłowej lub biopsji otwartej służy nie tylko do postawienia pełnego rozpoznania patomorfologicznego, ale umożliwia również immunohistochemiczną (IHC) ocenę ekspresji receptorów hormonalnych (HR) — estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR) — oraz nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal receptor type 2*) [5]. Na podstawie wyników badań IHC raka piersi dzieli się na 4 podtypy: HR-dodatnie/HER2-ujemne, HR-ujemne/HER2-dodatnie, HR-dodatnie/HER2-dodatnie, HR-ujemne/HER2-ujemne. Podział ten jest kluczowy dla wyboru strategii leczenia systemowego (w tym chemioterapii, hormonoterapii i terapii celowanej).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi wykonywania badań patomorfologicznych, które są oficjalnym stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Patologów (PTP),

efekt leczenia neoadiuwantowego oceniony w materiale pooperacyjnym może obejmować:

- całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR) — nieobecność raka inwazyjnego w materiale pooperacyjnym w obrębie piersi i węzłów chłonnych (prawidłowy zapis patomorfologiczny pCR — ypT0N0 lub ypTisN0 w przypadku obecności raka *in situ*); lub
- częściową odpowiedź patomorfologiczną (pPR, *partial pathologic response*) — oceniana w skali od 1 do 3, gdzie (1) minimalna choroba resztkowa (< 10% przetrwałego nowotworu) lub (2) obecność 10–50% przetrwałego utkania raka lub (3) obecność > 50% przetrwałego utkania raka z obecnymi cechami uszkodzenia po leczeniu; lub
- brak odpowiedzi lub progresja choroby nowotworowej (nPR, *no pathologic response*) [6].

W ramach rozpoznań patomorfologicznych pPR i nPR mieszczą się w kategoriach ypT1-4 lub ypN \geq 1.

Odpowiedź patomorfologiczna determinuje strategię dalszego postępowania. Pozwala ona wyselekcjonować grupę chorych, u których należy zintensyfikować leczenie, aby osiągnąć wymierne korzyści kliniczne. Korelację odpowiedzi na leczenie z opisem w systemie TNM przedstawiono w tabeli 1.

Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) jest definiowana w różny sposób:

- ypT0 ypN0, brak raka inwazyjnego i raka *in situ* w piersi i przerzutów w węzłach pachowych — definicja Niemieckiej Grupy Raka Piersi (GBC, *German Breast Group*);
- ypT0/is ypN0, brak raka inwazyjnego w tkance piersi i węzłach pachowych (niezależnie od raka przewodowego *in situ*) — określane skrótem **tpCR (total pCR)** — definicja MD *Anderson Cancer Center*;
- ypT0/is ypN0/+, brak inwazyjnego raka piersi (niezależnie od raka przewodowego *in situ* lub zajęcia węzłów chłonnych) — definicja NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*);
- ypT0/is/mic ypN0/+; definicja grup francuskich, brak inwazyjnego raka piersi; dozwolone ogniskowe inwazyjne i nieinwazyjne pozostałości w piersi i naciekanym węzłach chłonnych — definicja francuskiej grupy korzystającej z indeksu Sataloff.

Dwie pierwsze definicje uznano za najsilniej powiązane z rokowaniem pacjentów [7].

Tabela 2. Zalecenia dotyczące kontrowersyjnych elementów w określaniu pCR [4]

Wynik/Obserwacja	pCR	Referencja
Ductal carcinoma <i>in situ</i> (DCIS)	Tak lub nie ^a	Bossuyt i wsp. 2015 [31]; Cortazar i wsp. 2014 [32]
Lobular carcinoma <i>in situ</i> (LCIS)	Tak	Bossuyt i wsp. 2015 [31]
Inwazja naczyń chłonnych (LVI)	Nie	Bossuyt i wsp. 2015 [31]; Provenzano i wsp. 2015 [33]
Mikroprzerzuty i makroprzerzuty w węzłach chłonnych (pN1mic i powyżej)	Nie	Bossuyt i wsp. 2015 [31]; Provenzano i wsp. [33] 2015; American Joint Committee on Cancer, 2017 [34]
Izolowane komórki nowotworowe w węzłach chłonnych (pN0i+)	Nie	Bossuyt i wsp. 2015 [31]; Provenzano i wsp. 2015 [33]; American Joint Committee on Cancer, 2017 [34]
Tylko martwica	Tak	American Joint Committee on Cancer, 2017 [34]
Tylko mucyna	Tak	American Joint Committee on Cancer, 2017 [34]

^aw zależności od zastosowanej definicji pCR

Znaczenie resztkowego raka przewodowego *in situ* (DCIS) nie jest jasne — zależy od zastosowanej definicji pCR, dlatego sugeruje się dodanie opisu pT0 lub pT0/is. Stwierdzenie zrazikowego raka *in situ* (LCIS) jest uważane za pCR. Inwazja naczyń chłonnych bez stwierdzenia raka inwazyjnego w piersi lub węzłach chłonnych nie jest uważana za pCR. Izolowane komórki nowotworowe w węzłach chłonnych nie są traktowane jako pCR. Obecność w materiale operacyjnym tylko martwicy uważa się za pCR. Jednakże trudne jest potwierdzenie niezdołności do życia komórek nowotworowych, dlatego ich obecność w martwicy należy interpretować z ostrożnością. Stwierdzenie tylko mucyny jest uważane za pCR

Zalecenia dotyczące kontrowersyjnych elementów w określaniu pCR zestawiono w tabeli 2.

Zasady postępowania w zależności od odpowiedzi patomorfologicznej na leczenie neoadiuwantowe

Decyzja o zastosowaniu pooperacyjnego leczenia adiuwantowego u chorych na raka piersi zależy przede wszystkim od indywidualnego ryzyka wznowy oraz przewidywanego czasu przeżycia. Wśród czynników prognostycznych największe znaczenie mają: wiek, współwystępowanie chorób towarzyszących, typ histologiczny i stopień złośliwości oraz stadium zaawansowania klinicznego.

Rodzaj terapii adiuwantowej zależy od statusu HR i HER2 oraz obecności pCR. Biorąc pod uwagę najnowsze wytyczne NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz standardów i wytycznych Polskiego Towarzystwa Patologów), przedstawiono rekomendacje dotyczące doboru terapii adiuwantowej w przypadkach raka piersi zaklasyfikowanych jako HER2-dodatnie lub trójjemne (ryc. 1).

Terapia adiuwantowa HER2-dodatniego raka piersi

Niezależnie od rodzaju leczenia anty-HER2 w postępowaniu neoadiuwantowym (trastuzumab lub trastuzumab + pertuzumab) — w przypadku nieuzyskania pCR — zaleca się zastosowanie w adiuwancie 14 cykli koniugatu transtuzumab emtanzyna (T-DM1 — trastuzumab kowalencyjnie związany z cytotoksycznym czynnikiem DM1) [8]. W badaniu KATHERINE przeprowadzo-

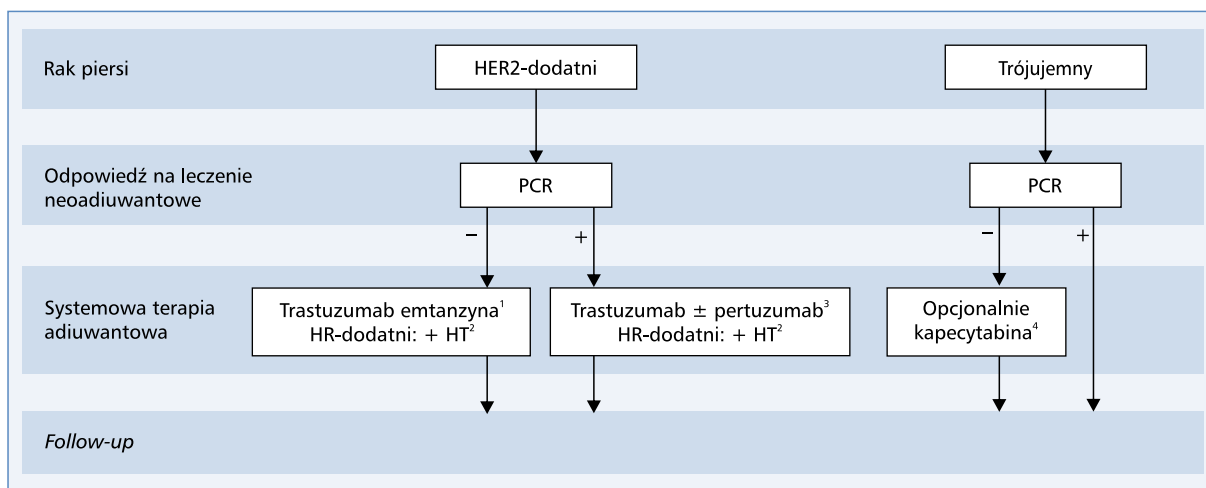
nym z udziałem 1486 chorych wykazano, że T-DM1, w porównaniu z monoterapią trastuzumabem, redukuje ryzyko wznowy o 50%. Korzystny efekt T-DM1 okazał się niezależny od wielkości guza i obecności przerzutów do węzłów chłonnych w materiale operacyjnym. Do badania nie kwalifikowano pacjentek, które uzyskały pCR zgodnie z definicją tpCR (ypT0/is, ypN0) [8].

Aktualne rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej uwzględniły stosowanie koniugatu trastuzumab emtanzyna u pacjentek z chorobą resztkową, opisując jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji dla opisanej strategii terapii jako IA [9].

W przypadku uzyskania pCR zaleca się kontynuowanie leczenia trastuzumabem do łącznej liczby 12 miesięcy. Natomiast stosowanie tak zwanej „podwójnej blokady” (trastuzumab i pertuzumab) w leczeniu pooperacyjnym można rozważać jedynie u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (tj. cechą N(+)). Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji PTOK – IC [9].

Trastuzumab jest jednym z przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie HER2, którego skuteczność została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych [10–16]. W terapii adiuwantowej trastuzumab znacząco wydłuża czas przeżycia wolny od choroby (DFS, *disease-free survival*) oraz OS niezależnie od statusu HR [13, 17]. Pertuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym hamującym dimeryzację HER2, przez co zapobiega proliferacji komórek. W terapii adiuwantowej pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem znacząco wydłuża DFS u chorych z HER2-dodatnim rakiem piersi u chorych z cechą N(+)[8, 18].

W przypadku zakończenia terapii adiuwantowej z 12-miesięcznym stosowaniem samego trastuzumabu



Rycina 1. Algorytm doboru terapii adiuwantowej u pacjentek z HER2-dodatnim oraz trójujemnym rakiem piersi z uwzględnieniem obecności całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej

¹Pacjenci powinni otrzymywać standardowe leczenie. W przypadku wystąpienia niemożliwych do opanowania działań toksycznych należy stosować trastuzumab ± pertuzumab, szczególnie w tekście.

²Terapia hormonalna (HT, hormone therapy). Kwalifikacja do hormonoterapii po zakończeniu ewentualnej chemioterapii. Hormonoterapię należy stosować przez co najmniej 5 lat. Dopuszczalne jednoczesne stosowanie hormonoterapii i radioterapii.

³Stosowanie tzw. „podwójnej blokady” jest możliwe w przypadku pacjentek z cechą N(+). Dopuszczalne jest jednoczesne stosowanie radioterapii. Po zakończeniu terapii trastuzumabem, u pacjentów HR-dodatnich, można rozważyć zastosowanie neratynibu jako rozszerzonego adiuwantu, zgodnie z komentarzem w tekście.

⁴Pacjenci powinni otrzymywać leczenie łącznie przez 6–8 cykli. Kwalifikacja do terapii kapecytabiną po zakończeniu ewentualnej radioterapii

u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych pachy i cechą HR+ warto rozważyć użycie neratynibu (przedłużone leczenie adiuwantowe), chociaż wymienione postępowanie może się wiązać ze znaczącymi działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Zastosowanie w leczeniu uzupełniającym neratynibu przez rok po zakończeniu leczenia trastuzumabem nieznacznie wydłuża DFS u chorych z cechą N+, przy czym dotyczy to wyłącznie grupy z cechą HR+, a leczenie jest obciążone znaczącą toksycznością ze strony przewodu pokarmowego [9, 19].

Zarówno T-DM1, jak i trastuzumab ± pertuzumab można stosować równolegle z radioterapią. Niektóre badania sugerują, że nadekspresja HER2 może osłabiać wrażliwość guza na działanie hormonoterapii. Niemniej jednak, mając na uwadze relatywnie niewielką toksyczność terapii hormonalnej, zaleca się jej wykorzystanie również w przypadku raków HER2-dodatnich [8, 20–27]. Adiuwantową terapię hormonalną należy stosować przez co najmniej 5 lat [3, 28].

Terapia adiuwantowa potrójnie ujemnego raka piersi

W leczeniu adiuwantowym chorych z rozpoznaniem TNBC i wobec nieuzyskania pCR należy rozważyć

terapię kapecytabiną łącznie przez 6–8 cykli, ponieważ możliwe jest wydłużenie OS (korzyść szczególnie dotyczy chorych z cechą pN(+)) [29]. W badaniu CREATE-X w podgrupie pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy nie uzyskali pCR, 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu choroby wyniosło 69,8% w ramieniu z kapecytabiną vs. 56,1% w grupie kontrolnej (HR 0,58), a przeżycie całkowite odpowiednio — 78,8% vs. 70,3% (HR 0,52) [29].

Jeśli jednak uzyskano pCR, ryzyko wznowy jest wyjątkowo niskie i terapia adiuwantowa nie jest zalecana [30]. Jakość dowodów naukowych i kategorię rekomendacji w aktualnych wytycznych PTOK opisano jako IB [9].

Podsumowanie

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ocena odpowiedzi patomorfologicznej raka piersi po przedoperacyjnym leczeniu systemowym jest niezbędnym elementem wyniku patomorfologicznego i determinuje dalsze leczenie. Zgodnie z zaleceniami między innymi Polskiego Towarzystwa Patologów, pCR należy interpretować według danych opracowanych w tabeli 1. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna ma szczególne znaczenie w przypad-

ku raków HER2-dodatnich, ponieważ upoważnia do kontynuowania terapii trastuzumabem w adiuwancie. W przypadku braku osiągnięcia pCR znacząco większą korzyść kliniczną odniesie się, stosując koniugat trastuzumab emtanzyna.

Piśmiennictwo

- Curigliano G, Burstein H, Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017; 28 (8): 1700–1712.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384 (9938): 164–172.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 (9472): 1687–1717.
- Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, 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): 2838–2848.
- Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego — Rak piersi. *Onkol Prakt Klin.* 2018; 4 (4): 209–256.
- Olszewski WP, Marszałek A. Ocena patomorfologiczna materiału tkankowego raka piersi po przedoperacyjnym leczeniu systemowym (neoadiuwantowym). *Onkol Prakt Klin.* 2019; 5 (6): 386–392.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J-U, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1796–1804.
- Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380 (7): 617–628.
- Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16 (5): 207–260.
- Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354 (8): 809–820.
- Ouyang X, Shi M, Jie F, et al. Phase III study of dulanermin (recombinant human tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2 ligand) combined with vinorelbine and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Invest New Drugs.* 2018; 36 (2): 315–322.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353 (16): 1659–1672.
- Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353 (16): 1673–1684.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365 (14): 1273–1283.
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (25): 3366–3373.
- Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (3): 236–244.
- Romond E, Suman V, Jeong J-H, et al. Abstract S5-5: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. In: General Session Abstracts. American Association for Cancer Research; 2012. p. S5-5-S5-5.
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (2): 122–1231.
- Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1688–1700.
- Arpino G, Green SJ, Allred DC, et al. HER-2 amplification, HER-1 expression, and tamoxifen response in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. *Clin Cancer Res.* 2004; 10 (17): 5670–5676.
- De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, et al. A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2005; 11 (13): 4741–4748.
- Eppenberger-Castori S, Kueng W, Benz C, et al. Prognostic and predictive significance of ErbB-2 breast tumor levels measured by enzyme immunoassay. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (3): 645–656.
- Knoop AS, Bentzen SM, Nielsen MM, et al. Value of epidermal growth factor receptor, HER2, p53, and steroid receptors in predicting the efficacy of tamoxifen in high-risk postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (14): 3376–3384.
- Mass R. The role of HER-2 expression in predicting response to therapy in breast cancer. *Semin Oncol.* 2000; 27 (6 Suppl 11): 46–52; discussion 92–100.
- Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 52 (1–3): 65–77.
- Piccart MJ, Di Leo A, Hamilton A. HER2 a "predictive factor" ready to use in the daily management of breast cancer patients? *Eur J Cancer.* 2000; 36 (14): 1755–1761.
- Dowsett M, Allred C, Knox J, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (7): 1059–1065.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) D, Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378 (9793): 771–784.
- Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376 (22): 2147–2159.
- <http://www.cap.org>. Accessed July, 2020.
- Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015; 26(7):1280–1291.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384 (9938): 164–1672.
- Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, et al. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol.* 2015; 28 (9):1185–11201.
- American Joint Committee on Cancer, *CA Cancer J Clin.* 2017; 67 (4): 290–303.