



HER2 Pozitif Meme Kanserinde Neoadjuvan Tedaviye Patolojik Yanıtı Belirleyen Klinikopatolojik Faktörler

Clinicopathological Factors Determining the Pathological Response to Neoadjuvant Therapy in HER2 Positive Breast Cancer

Abdullah Evren YETİŞİR¹, Semra PAYDAŞ²

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda HER2 pozitif meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtı etkileyen klinikopatolojik faktörleri saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya HER2 ekspresyonu pozitif toplam 54 olgu dahil edildi. Hastaların tamamına trastuzumab içeren neoadjuvan kemoterapi rejimi uygulandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalığın evresi, tümör boyutu ve lenf nodu durumu, östrojen ve progesteron reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörün grade'i, menopoz durumu ve neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt durumu, neoadjuvan tedavi rejimi ve tümörün histolojik alt tipi ile arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Grade III tümör, hormon reseptör negatifliği, Ki-67 skor yüksekliği, T3 veya T4 tümör varlığı daha iyi patolojik tam yanıt ile ilişkili bulundu (sırasıyla p=0,036, p=0,033, p=0,021, p=0,048). Yüksek tümör grade'i, hormon reseptör negatifliği ve yüksek Ki-67 skoru patolojik tam yanıtı belirleyen bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (sırasıyla p=0,043, p=0,047, p=0,035).

Sonuç: HER2 pozitif meme kanserli 54 olguluk bu seride neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıtı belirleyen parametreler yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi, grade III tümör varlığı ve hormon reseptör negatifliğidir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, HER2, neoadjuvan, patolojik tam yanıt

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to determine the clinicopathological factors affecting the pathological response after neoadjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer.

Materials and Methods: A total of 54 HER2 expression positive cases were included in this study. Neoadjuvant chemotherapy regimen containing trastuzumab was applied to all patients. Patients' age, gender, disease stage, tumor size and lymph node status, estrogen and progesterone receptor status, Ki-67 proliferation index, tumor grade, menopausal status and pathological complete response status after neoadjuvant therapy, neoadjuvant treatment regimen and the relationship between the tumor and histological subtype were examined.

Results: Grade III tumor, hormone receptor negativity, high Ki-67 score, and the presence of T3 or T4 tumor were found to be better associated with pathological complete response (p=0.036, p=0.033, p=0.021, p=0.048, respectively). High tumor grade, hormone receptor negativity and high Ki-67 score were found as independent risk factors determining pathological complete response (p=0.043, p=0.047, p=0.035, respectively).

Conclusion: In this series of 54 cases with HER2 positive breast cancer, the parameters determining pathological complete response after neoadjuvant treatment are high Ki-67 proliferation index, grade III tumor and hormone receptor negativity.

Keywords: Breast cancer, HER2, neoadjuvant, pathological complete response

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Abdullah Evren YETİŞİR, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Tel.: +90 555 682 86 25 **E-posta:** evrenyetisir@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7214-8184

Geliş tarihi/Received: 03.02.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 02.04.2021

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Globocan 2020'ye göre ülkemizde kadınlarda görülen kanserlerin %23,9'unu meme kanseri oluşturmaktadır. Kanser mortalitesinin 2. en sık sebebi ülkemizde ve ABD'de de meme kanseridir^{1,2}. Meme kanserinin neoadjuvan tedavisi cerrahi öncesi tümörün sistemik olarak tedavi edilmesini ifade eder. Bu sayede tümör küçültülerek mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi yapılabilir ve kozmetik olarak daha iyi sonuç alınabilir, cerrahi sonrası gelişebilecek lenfödem engellenebilir^{3,4}. Neoadjuvan tedavinin diğer önemli bir avantajı terapötik etkinliğin doğrudan gözlemlenebilmesidir⁵. Kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri ve ilaç geliştirme için de fırsat sağlar⁶. İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) epitelyal hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol eden subselüler sinyal iletim yollarının aktivasyonunda kritik rol alan epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesindendir^{7,8}. HER2 onkogeninin amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'inde mevcuttur⁹. HER2 ekspresyonu varlığı meme kanserinde prediktif bir faktör olduğu için meme kanserinde tanı anında HER2 ekspresyon durumu araştırılmalıdır¹⁰. Bu sayede adjuvan veya neoadjuvan tedavide HER2 reseptörlerini hedefleyen ajanlar kullanılabilir¹¹⁻¹³. Neoadjuvan tedavi sonrası yanıtı belirlemek için, tedavi öncesi sentinel lenf nodu negatif olanlar hariç, primer tümörün ve aksiller lenf nodunun patolojik değerlendirmesi yapılır. Cerrahi materyalde meme ve aksillada tümörün olmaması patolojik tam yanıtı (pCR) gösterir ve daha iyi sağkalımla ilişkilidir^{14,15}. HER2 pozitif meme kanserlerinde neoadjuvan tedavide HER2 hedefleyici ajanlar kullanılsa bile HER2 negatif hastalara göre daha iyi patolojik yanıt oranları vardır^{16,17}. Neoadjuvan tedavi ve cerrahi rezeksiyonun tamamlanmasından sonra pCR'nin elde edilmesi, hastalısız sağkalımda iyileşme ile ilişkilidir. Bu korelasyon moleküler alt tipe bağlıdır ve triple negatif ve HER2 pozitif meme kanseri olan hastalarda belirgindir⁵.

Çalışmamızda HER2 pozitif meme kanserinde neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik yanıtı etkileyen faktörleri saptamayı amaçladık.

GEREK VE YÖNTEM

Bu çalışmaya aksiller lenf nodu tutulumu olan, neoadjuvan kemoterapi almış, evre II, evre III toplam 114 kadın meme kanseri hastasından HER2 ekspresyonu pozitif toplam 54 hasta dahil edildi. Hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi yapılan biyopsi materyalinden immünohistokimyasal yöntemle cerbB2 durumları saptandı. CerbB2 durumu negatif olan ve 1+ olan hastalar HER2 negatif olarak kabul edildi. CerbB2 durumu 2++ olan hastaların dokularından floresan *in situ* hibridizasyon yöntemi (FISH) ile HER2 ekspresyonu değerlendirildi ve pozitif olanlar HER2 pozitif olarak kabul edildi. CerbB2 durumu 3+++

olan hastalar ise HER2 pozitif kabul edildi. HER2 pozitif kabul edilen hastaların tamamına trastuzumab içeren neoadjuvan kemoterapi rejimi uygulandı. Östrojen veya progesteron reseptör düzeyi ≥ 1 olanlar hormon reseptörü pozitif, her ikisi de < 1 olanlar hormon reseptörü negatif olarak kabul edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör boyutu, lenf nodu pozitifliği ve metastaz durumunu içeren American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for breast cancer 8th edition evreleme sistemine göre evresi, tümör boyutu ve lenf nodu değerlendirilmesi (TN) ile östrojen progesteron reseptör durumu, Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörün grade'i, menopoz durumu ve neoadjuvan tedavi sonrası pCR durumu, almış oldukları neoadjuvan tedavi rejimi ve tümörün histolojik alt tipi değerlendirildi (Tablo 1).

İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra; sürekli değişkenlerin normal dağılımını gösterenler t-testi ile, normal dağılım göstermeyenler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde χ^2 testi kullanıldı. Tüm sayısal veriler ortalama değerler veya oranlar olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için Wilcoxon testi kullanılarak pre-post ölçümler arası karşılaştırmalar yapıldı. Tek değişkenli ve çok değişkenli verileri analiz etmek için Cox regresyon analizi kullanıldı. Ki-67 cut-off değerini belirlemek için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (alt sınır ve üst sınır), sayı ve yüzde olarak ifade edildi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bu makale Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.06.2016 tarihli 54 numaralı kimlik numarası ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Hasta Özellikleri

Çalışmaya katılan hastaların tamamı kadındı. Neoadjuvan kemoterapi alan toplam 114 hasta değerlendirildi. Yirmi sekiz (%24,6) hasta cerbB2 negatif, 4 (%3,5) hasta cerbB2 1+, 35 (%30,7) hasta cerbB2 2++ ve 47 (%41,2) hasta cerbB2 3+++ olarak saptandı. CerbB2 2++ olan 35 hastanın 7'sinde (%6) FISH yöntemi ile HER2 ekspresyonu saptandı. Toplam 54 (%47,3) HER2 pozitif hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 52 yıl (yaş aralığı: 34-76) idi. Ortanca Ki-67 skoru %54 (aralık %5-90), 20 (%37) hastanın Ki-67 skoru > 50 ve 16 (%29,6) hasta hormon reseptörü negatifti. Hastaların yaklaşık yarısında grade III tümör vardı (n=28, %51,9) ve 29 (%53,7) hasta postmenopozal dönemdeydi. Yirmi beş (%46,3) hastaya dosetaksel, karboplatin, trastuzumab (TCH)

Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri (n=54)

	Hasta sayıları n (%)
Yaş	
≤50	25 (46,3)
>50	29 (53,7)
Komplet patolojik yanıt	
Evet	30 (55,6)
Hayır	24 (44,4)
Menopoz durumu	
Premenopozal	25 (46,3)
Postmenopozal	29 (53,7)
ÖR durumu	
Pozitif	38 (70,4)
Negatif	16 (29,6)
PR durumu	
Pozitif	23 (42,6)
Negatif	31 (57,4)
Hormon reseptör negatif	
Evet	16 (29,6)
Hayır	38 (70,4)
CerbB2 durumu	
2++	7 (13)
3+++	47 (87)
Ki-67 durumu (%)	
0-10	7 (13)
11-30	17 (31,5)
31-50	10 (18,5)
>50	20 (37)
Tümör grade'i	
Grade I	1 (1,8)
Grade II	25 (46,3)
Grade III	28 (51,9)
T durumu	
T1	1 (1,9)
T2	21 (38,8)
T3	7 (13)
T4	25 (46,3)
N durumu	
N1	9 (16,6)
N2	34 (63)
N3	11 (20,4)
Evre	
Evre II	7 (13)
Evre III	47 (87)
Histolojik alt tip	
IDC	40 (74,1)
ILC	14 (25,9)
Kemoterapi protokolü	
AC/P+T	23 (42,6)
TCH	25 (46,3)
Diğer	6 (11,1)

ÖR: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, IDC: İnvaziv duktal karsinoma, ILC: İnvaziv lobular karsinoma, AC/P+T: Doksorubisin ve siklofosamid/paklitaksel+trastuzumab, TCH: Dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab

kemoterapi protokolü uygulanırken, 23 (%42,6) hastaya doz-yoğun Doksorubisin ve siklofosamid/paklitaksel+trastuzumab kemoterapi protokolü uygulanmıştı. Hasta verilerinin toplandığı dönemde ülkemizde pertuzumab geri ödemesi mevcut değildi. Hastalara bu tedavi seçeneği sunuldu, ancak kabul eden hasta olmadı. Hastaların 47'sinde (%87) evre III hastalık vardı ve yaklaşık yarısında T4 tümör varken (n=25, %46,3) üçte ikisinde N2 (n=34, %63) hastalık vardı. Tümörlerin histolojik alt tipleri incelendiğinde 40 (%74,1) hastada invaziv duktal karsinom bulundu.

Patolojik Yanıt ile Klinikopatolojik Veriler Arasındaki İlişki

Elli dört hastanın 30'unda (%55,6) pCR elde edildi. Hastalara ait klinikopatolojik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

pCR ile klinikopatolojik veriler arasındaki ilişki incelendiğinde hastaların yaşı, menopoz durumu, östrojen veya progesteron reseptör pozitifliği, cerbB2 pozitiflik düzeyi, neoadjuvan kemoterapi protokolleri, TNM evreleme sistemine göre N durumu ve hastalığın evresi ve tümörün histolojik alt tipi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Grade III tümör,

Tablo 2. Tam patolojik yanıt için tek değişkenli analiz

Değişken	%95 CI	HR	p
Yaş			
≤50 - >50	0.812-1.891	1.358	0,215
Menopoz durumu			
Premenopozal-Postmenopozal			0,348
ÖR durumu			
Pozitif-Negatif	0.785-1.982	1.485	0,129
PR durumu			
Pozitif-Negatif	0.914-1.715	1.286	0,132
Hormon reseptör negatif			
Evet-Hayır	0.658-2.152	1.872	0,033
CerbB2 durumu			
2++ - 3+++	0.751-2.048	1.463	0,654
Tümör grade'i			
Grade II - Grade III	1.219-2.652	2.159	0,036
T durumu			
T1 ve T2 - T3 ve T4	0.955-1.441	1.186	0,048
N durumu			
<N3 - N3	0.853-2.125	1.543	0,086
Evre			
Evre II - Evre III	0.715-2.037	1.422	0,732
Histolojik alt tip			
IDC - ILC	0.512-2.214	1.725	1,142
Kemoterapi protokolü			
AC/P+T - TCH	0.689-2.411	1.642	0,865

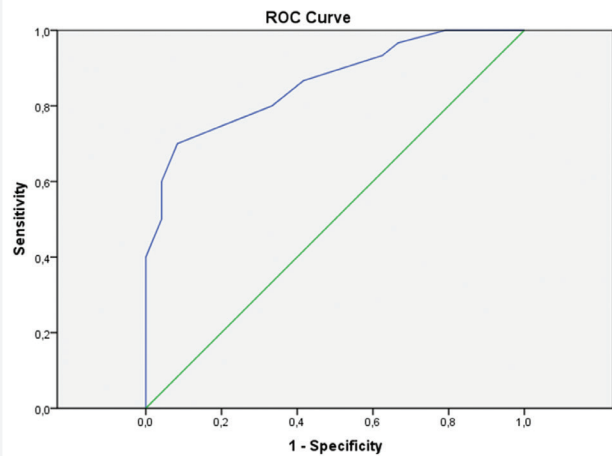
HR: Hazard ratio, CI: Güven aralığı, ÖR: Östrojen reseptör, PR: Progesteron reseptör, IDC: İnvaziv duktal karsinoma, ILC: İnvaziv lobüler karsinoma, AC/P+T: Doksorubisin ve siklofosamid/paklitaksel+trastuzumab, TCH: Dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab

hormon reseptör negatifliği, Ki-67 skor yüksekliği, T3 veya T4 tümör varlığında daha yüksek oranda pCR olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,036$, $p=0,033$, $p=0,021$ ve $p=0,048$) (Tablo 2). pCR ile ilişkisi saptanan değişkenlerin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını saptamak için yapılan çok değişkenli analizde ise yüksek tümör grade'i varlığı, hormon reseptörünün negatif oluşu ve Ki-67 skoru yüksekliğinin HER2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi sonrası pCR'yi belirleyen bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,043$, $p=0,047$, $p=0,035$) (Tablo 3).

Çalışma değişkenleri için en sensitif ve spesifik değerler ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlendi: Ki-67 için cut-off değeri %27,5 olarak bulundu (Şekil 1).

Tablo 3. Tam patolojik yanıt için çok değişkenli analiz			
Değişken	%95 CI	HR	p
Hormon reseptör			
Negatif			
Evet - Hayır	0.758-2.214	1.758	0,047
Tümör grade'i			
Grade II - Grade III	1.325-2.712	2.321	0,043
T durumu			
T1 ve T2 - T3 ve T4	0.842-1.683	1.385	0,075

HR: Hazard ratio, CI: Güven aralığı



Şekil 1. Ki-67 sensitivitesi ve spesifitesi için ROC analizi ve AUC. Eğri altında hesaplanan alan (AUC) 0,861'dir

ROC: Receiver operating characteristic

TARTIŞMA

Çalışmamızda HER2 pozitif meme kanserli hastalarda pCR'yi etkileyen faktörleri araştırmayı amaçladık ve hormon reseptörünün negatif oluşu, yüksek Ki-67 skoru ve yüksek grade'li tümör varlığının pCR'yi etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğunu bulduk.

Cortazar ve ark.¹⁶ neoadjuvan tedavi ile ilgili 12 uluslararası çalışmayı değerlendirmiştir. HER2 pozitif hasta grubunun hormon reseptörü negatif olanlarının pozitif olanlara göre daha yüksek oranda pCR'ye ulaştığı saptanmıştır. Untch ve ark.'nın¹⁸ yapmış olduğu çalışmada da hormon reseptörü negatif hastalarda daha yüksek oranda pCR gösterilse de hormon reseptörü durumunun sağkalım dışında istatistiksel anlamı saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hormon reseptörü negatif grubun daha yüksek oranda pCR'ye sahip olduğunu gördük ve hormon reseptörünün negatif olmasının HER2 pozitif meme kanserli hastalarda tek başına pCR'yi belirleyen bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptadık [hazard ratio (HR): 1.758, %95 güven aralığı (CI): 0.758-2.214].

Cortazar ve Geyer'in¹⁹ yapmış olduğu bir başka çalışmada düşük grade'li tümöre sahip hastalarda neoadjuvan tedavi ile pCR'nin daha düşük oranda olduğu belirtilmiştir. Ancak çalışmada bu grubun hormon reseptörü pozitif grup olduğu vurgulanmıştır. Jarzab ve ark.'nın²⁰ çalışmasında tümör grade'i, Ki-67 ve östrojen, progesteron reseptör negatifliği pCR ile ilişkili tümör parametreleri olarak saptanmıştır. En yüksek pCR şansı, yüksek grade'li tümörü ve Ki-67 ≥ 20 olan hastalarda gözlenmiştir. Tümör grade'i ve östrojen reseptör durumu diğer analiz edilen parametrelerden bağımsız olarak pCR için prediktif saptanmıştır. Spring ve ark.'nın²¹ yaptığı çalışmada grade 3 tümürlü hastalarda daha yüksek pCR oranları görüldüğü belirtilmiştir. Ülkemizde Karatas ve ark.'nın²² yaptığı çalışmada pCR ile T durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamış, ancak grade ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hormon reseptörü negatif grupta olduğu gibi hormon reseptör durumundan bağımsız yüksek grade'li meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi ile daha yüksek oranda pCR elde edildiğini ve hormon reseptör negatifliği gibi tümör grade'inin de bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptadık (HR: 2.321, 95% CI: 1.325-2.712).

Silva ve ark.'nın²³ yapmış olduğu çalışmada Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek hastaların neoadjuvan kemoterapiden daha iyi yanıt aldığı ve daha yüksek oranda klinik komplet yanıt oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Ki-67 için cut-off değeri %14 olarak alınmıştır ($p=0,005$). Çalışmada ayrıca Ki-67 ekspresyonunda değişik cut-off değerlerine bakılmış ve prediktif test için artan cut-off değeri ile sensitivitesinin azaldığı, spesifitesinin arttığı bulunmuştur. Biz çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksinin %27,5'den yüksek olmasının neoadjuvan tedavi sonrası daha yüksek oranda pCR sağlayacağını gösterdik ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulduk.

Untch ve ark.'nın²⁴ HER2 pozitif meme kanserli hastalarda neoadjuvan tedavi ile pCR'yi değerlendirdikleri çalışmada 4 cm üzerinde tümörü olan hastalarla 4 cm altında tümörü olan hastaların arasında bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda pCR için T1 veya T2 (≤ 5 cm) tümöre sahip hastalarla T3 veya T4 (>5 cm) tümöre sahip hastalar arasında tek değişkenli analizde

istatistiksel anlamlı fark saptansa da çok değişkenli analizde bağımsız bir risk faktörü olmadığı görüldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Pertuzumab kullanılmaması ve hasta sayımızın az olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Yeni hedefe yönelik ajanlarla tedavi edilen ve daha fazla hastanın incelendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

HER2 pozitif meme kanseri hastalarında neoadjuvan tedavi sonrası pCR'yi belirleyen faktörler Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörün grade'i ve hormon reseptör negatifliğidir. Seçilmiş hasta grubunda ideal neoadjuvan tedavi ile pCR elde edilerek daha uzun hastaliksız sağkalım sürelerine ulaşılabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu makale Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10.06.2016 tarihli 54 numaralı kimlik numarası ile onaylanmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.E.Y., Konsept: A.E.Y., S.P., Dizayn: A.E.Y., S.P., Veri Toplama veya İşleme: A.E.Y., S.P., Analiz veya Yorumlama: A.E.Y., S.P., Literatür Arama: A.E.Y., S.P., Yazan: A.E.Y., S.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:7-30.
3. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006;24:1940-9.
4. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients With Histologically Confirmed Nodal Metastases? Results of a Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3467-74.
5. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017;285:358-75.

6. Untch M, Konecny GE, Paepke S, von Minckwitz G. Current and future role of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Breast*. 2014;23:526-37.
7. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, Sela M, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:4995-5000.
8. Karunagaran D, Tzahar E, Beerli RR, Chen X, Graus-Porta D, Ratzkin BJ, et al. ErbB-2 is a common auxiliary subunit of NDF and EGF receptors: implications for breast cancer. *EMBO J*. 1996;15:254-64.
9. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985;229:974-6.
10. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol*. 2018;52:56-73.
11. Walker RA, Bartlett JM, Dowsett M, Ellis IO, Hanby AM, Jasani B, et al. HER2 testing in the UK: further update to recommendations. *J Clin Pathol*. 2008;61:818-24.
12. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:3997-4013.
13. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008;26:814-9.
14. Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Plichta JK, Rosenberger LH, et al. The Clinical Significance of Breast-only and Node-only Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy (NACT): A Review of 20,000 Breast Cancer Patients in the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg*. 2018;268:591-601.
15. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26:2838-48.
16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164-72.
17. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, Carey L, Davis SE, Buxton M, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol*. 2012;30:3242-9.
18. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmüller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol*. 2011;29:3351-7.
19. Cortazar P, Geyer CE Jr. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1441-6.
20. Jarzab M, Stobiecka E, Badora-Rybicka A, Chmielik E, Kowalska M, Bal W, et al. Association of breast cancer grade with response to neoadjuvant chemotherapy assessed postoperatively. *Pol J Pathol*. 2019;70:91-9.
21. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1216-23.
22. Karatas F, Erdem GU, Sahin S, Aytekin A, Yuce D, Sever AR, et al. Obesity is an independent prognostic factor of decreased pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Breast*. 2017;32:237-44.
23. Silva LRD, Vargas RF, Shinzato JY, Derchain SFM, Ramalho S, Zeferino LC. Association of Menopausal Status, Expression of Progesterone Receptor and Ki67 to the Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Luminal Breast Cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41:710-7.
24. Untch M, Rezaei M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28:2024-31.