

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 616-006.66

РЕЗИДУАЛЬНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Ерещенко С.С., ¹Дашян Г.А., ^{1,2}Криворотко П.В., ¹Иванова О.А.,¹Табагуа Т.Т., ¹Губайдуллина М.А., ¹Аполлонова В.С.,²Даниелян Д.А., ³Прокопенко А.Д., ¹Семиглазов В.Ф.¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: dr.ereschenko@gmail.com

В исследовании Symmans и соавт. (2017) была поставлена цель определить долгосрочный прогноз при каждом фенотипическом подтипе РМЖ в зависимости от резидуальной (остаточной) опухоли (RCB) после одной неoadъювантной химиотерапии или ее комбинации с анти HER2-таргетной терапией. Авторы провели патоморфологический обзор измерений и оценок индекса RCB (residual cancer burden), в котором полный патоморфологический ответ обозначается как RCB=0; а резидуальное заболевание категоризировалось в три предопределенных класса индекса RCB (RCB-I, RCB-II, RCB-III и постнеоадъювантную стадию ур остаточной опухоли). Пациенты наблюдались проспективно для анализа выживаемости. Фенотипические подтипы определялись по гормонально-рецепторному и HER2 статусу при первичном диагнозе и классифицировались как ER-позитивный/ HER2-негативный, HER2-позитивный (ER-негативный/ HER2-позитивный или ER-позитивный/HER2-позитивный), и трижды рецептор-негативный. Безрецидивная выживаемость устанавливалась с помощью анализа по Каплану – Майеру и сравнивались с помощью логрангового теста. Средний период наблюдения в пяти когортах (T/FAC-1 [n = 219], T/FAC-2 [n = 262], T/FAC-3 [n = 342], FAC [n = 132], и H+T/FEC [n = 203]) равнялся 13,5; 9,1; 6,8; 16,4 и 7,1 годам соответственно. Индекс RCB являлся прогностическим в пределах каждого фенотипического подтипа, независимо от других клиничко-патоморфологических переменных. RCB классы стратифицировали прогностический общий риск в пределах каждого фенотипического подтипа и в пределах категории ур-стадий установлены показатели 10-летней безрецидивной выживаемости в четырех RCB-классах (патоморфологический полный ответ, RCB-I, RCB-II, RCB-III) равнялись соответственно 86, 81, 55 и 23% для трижды-рецептор негативных опухолей; 83, 97, 74, и 52% для ER-позитивных/ HER2-негативных опухолей в комбинированных когортах T/FAC; и 95, 77, 47 и 21% в когорте H+T/FEC. В целом индекс RCB оказался прогностическим для долгосрочной выживаемости после неoadъювантной химиотерапии во всех трех фенотипических РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, резидуальный рак

RESIDUAL BREAST CANCER

¹Erechshenko S.S., ¹Dashyan G.A., ^{1,2}Krivorotko P.V., ¹Ivanova O.A., ¹Tabagua T.T.,¹Gubaydullina M.A., ¹Apollonova V.S., ²Danielyan D.A., ³Prokopenko A.D., ¹Semiglavov V.F.¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,

Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,

Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

³Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg,

e-mail: dr.ereschenko@gmail.com

In the study, Symmans et al. (2017), the goal was to determine the long-term prognosis for each phenotypic subtype of breast cancer as a function of residual (RCB) after one neoadjuvant chemotherapy or a combination with anti-HER2 therapy. The authors carried out a pathomorphological survey of the measurements and estimates of the RCB (residual cancer burden) index, in which the complete pathomorphological response is denoted as RCB = 0; and residual disease was categorized into three predetermined classes of the RCB index (RCB-I, RCB-II, RCB-III and post-neoadjuvant yp of the residual tumor). Patients were prospectively for survival analysis. The mean observation period in five cohorts (T / FAC-1 [n = 219], T / FAC-2 [n = 262], T / FAC-3 [n = 342], FAC [n = 132], and H + T / FEC [n = 203]) was 13.5, 9.1, 6.8, 16.4, and 7.1 years, respectively. The RCB index was prognostic within each phenotypic subtype, regardless of other clinico-pathomorphological variability. RCB classes stratified the prognostic overall risk within each phenotypic subtype, and 10-year disease-free survival in four RCB classes (pathological complete response, RCB-I, RCB-II, RCB-III) was established within the category of yp stages.%, 81%, 55% and 23% for the triple-receptor negative tumors; 83%, 97%, 74%, and 52% for ER-positive / HER2-negative tumors in combined T / FAC cohorts; and 95%, 77%, 47% and 21% in the H + T / FEC cohort. Overall, the RCB index was prognostic for long-term survival after neoadjuvant chemotherapy in all three phenotypic breast cancer.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, residual cancer

Механизм FDA для ускоренного одобрения химиотерапевтического лечения раннего (операбельного) РМЖ высокого риска базируется на увеличении частоты

полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) после неoadъювантного лечения в рандомизированном клиническом испытании [1–3]. Хотя этот подход демон-

стрирует надежность в прогностической значимости pCR, все еще остается неясным, какова величина прогностического отличия может оказаться от улучшения частоты pCR [3–5]. Прогностическое отличие может также зависеть от распределения распространенности резидуального заболевания в каждом лечебном «рукаве», если оно имеет отношение к долгосрочному прогнозу в пределах каждого биологического подтипа РМЖ [6–8].

Существует два главных патоморфологических измерения резидуального заболевания резецированного препарата: ур-stage (American Joint Commission on Cancer Stage) и «оценка ложа остаточной опухоли (residual cancer burden- [RCB]). Метод RCB использует принципы «патоморфологических образцов-шаблонов» (pathologic sampling) и сообщений (отчетов), что также необходимо для точного определения наличия опухоли и ур-стадии любого резидуального заболевания после неoadъювантного лечения [9–12]. Следовательно, эта методика обеспечивает стандартизованную операционную процедуру для проспективной оценки постнеoadъювантных препаратов, требующую для исследования только стандартные гистологические препараты, минимальное время без дополнительных расходов [13–15]. Публичный web-сайт обеспечивает образовательные видеоматериалы для патологов, включая онлайн-калькулятор для определения шкалы индекса RCB (RCB index score) и класса RCB [16].

Шкала индекса RCB определяется из наиболее крупных зон и клеточности остаточной инвазивной первичной опухоли и числа метастатических лимфоузлов и размера наибольшего метастаза. Полный патоморфологический регресс (ответ) – pCR (стадия-урT0/is, урN0) эквивалентен RCB=0; а RCB класс квалифицируется как минимальный (RCB-I), умеренный (средний) (RCB-II), экстенсивный (обширный) (RCB-III) на основании предопределенных «разделительных срезов» (cut points) 1,36 и 3,28 шкал индекса RCB [17–19].

В исследование Symmans было включено пять проспективных когорт пациентов с РМЖ с целью проверить долгосрочную прогностическую надежность измерения индекса и класса RCB после неoadъювантной химиотерапии в пределах каждого фенотипического подтипа РМЖ.

Материалы и методы исследования

Индекс RCB ассоциировался с риском рецидива или смерти, а пропорциональные риски (hazard ratios) в классах RCB были достоверны во всех пяти когор-

тах, скорректированных по возрасту, клинической стадии и степени злокачественности. Индекс массы и диабетический статус не сказывались на прогнозе в любой когорте. Хотя изначально индекс RCB разрабатывался на данных когорты T/FAC-1, Symmans и соавт. наблюдали схожие долгосрочные прогностические результаты и в других когортах. RCB индекс и RCB классы добавляли независимую прогностическую информацию к ур-стадии в рамках мультивариантных моделях и к ур-N стадии [20–22]. Кроме того, редкие рецидивы при достижении pCR не имели очевидной ассоциации с хирургической процедурой, радиографии препарата или с фенотипом опухоли [23–25].

Трижды-негативный РМЖ: T/FAC химиотерапия

Наблюдалась следующая пропорция пациентов в различных классах RCB: 35% pCR, 15% RCB-I, 33% RCB-II, 17% RCB-III. Хороший прогноз наблюдался у пациентов, достигших pCR (5-летняя безрецидивная выживаемость 94%, 10-летняя RFS-86%). В классе RCB-I – пятилетняя RCB достигала 89%. 10-летняя – 81%. Прогноз ухудшался у пациентов с RCB-II (пятилетняя RFS-62% и 10-летняя RFS-55%). В классе RCB-III 5-летняя RFS равнялась лишь 26%, а десятилетняя RFS-23%. В мультивариантной модели для оценки безрецидивной выживаемости только индекс RCB имел независимое прогностическое значение (HR 1.92), в то время как возраст, клинические стадия, степень злокачественности, мультифокальность и pCR не имели такого значения [26, 27].

ER-позитивный/HER2-негативный РМЖ: T/FAC химиотерапия

В зависимости от RCB класса пропорция пациентов распределялись следующим образом: pCR-10%, RCB-I – 13%, RCB-II – 60% и RCB-III – 17%. Наблюдался хороший прогноз у пациентов, достигших pCR (5-летняя безрецидивная выживаемость (RFS) равнялась 88%, а десятилетняя – 83%). При RCB-I 5-летняя безрецидивная выживаемость равнялась 100%, а 10-летняя RFS равнялась 97%). Пациенты с классом RCB-II характеризовались такой же 5-летней безрецидивной выживаемостью, что и при достижении pCR-87%, но более низкой 10-летней выживаемостью – 74%. Однако обширное (экстенсивное) резидуальное заболевание (RCB-III) знаменовало значительное ухудшение прогноза: 5-летняя безрецидивная выживаемость 70%, 10-летняя 52%. При мультивариантном анализе индекс RCB, первичная стадия III и (парадоксально) pCR были независимыми прогностическими признаками, в то время как возраст, степень злокачественности и мультифокальность такими свойствами не обладали [28, 29].

HER2-позитивный РМЖ: одна химиотерапия по схеме T/FAC

В зависимости от RCB класса пропорция больных распределилась следующим образом: pCR – 37%; RCB-I – 17%, RCB-II – 31%; RCB-III – 15%. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (RFS) оказались наиболее высокими при достижении pCR: RFS-94% в 5-му году и 88% через 10 лет). 5-летняя выживаемость при классе RCB-I равнялась 89% и 63% через 10 лет. Долгосрочный прогноз для RCB-II и RCB-III оказался схожим: 5-летняя RFS-62%, 10-летняя – 44% при RCB-II; 5-ти летняя и 10-летняя

RFS для RCB-III – 47%. В мультивариантной модели при оценке RFS оказались независимо значимыми вариациями следующие признаки: ядерная степень злокачественности, мультифокальность. А возраст, клиническая стадия и индекс RCB таким свойством не обладали.

*HER2-позитивный РМЖ:
химиотерапия Т/ФЕС с трастузумабом*

В зависимости от класса RCB пропорция пациентов распределилась следующим образом: pCR – 45%, RCB-I – 19%, RCB-II – 29% и RCB-III – 7%. Классы RCB имели прогностическое значение в подгруппах с ER-/HER2+ и ER+/HER2-опухольями. Пациенты, достигшие pCR имели превосходный долгосрочный прогноз (5-летняя и 10-летняя RFS-95%) что значительно выше, чем при других классах RCB. 5-летняя RFS при RCB-I равнялась 81%, а 10-летняя – 77%. При классе RCB-III 5-летняя и 10-летняя равнялись лишь 21%. В мультивариантном анализе только индекс RCB или независимое прогностическое значение, в то время как возраст, исходная клиническая стадия, мультифокальность и даже pCR этим свойством не обладали.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Индекс и классы RCB оказались прогностически значимыми при всех вариантах неоадьювантного лечения и всех фенотипических подтипах [30]. При фенотипах высокого риска – трижды негативном РМЖ (получавших схему Т/ФАС) и HER2-позитивном заболевании (получавших трастузумаб+Т/ФЕС), индекс RCB был единственным прогностическим признаком в мультивариантной модели, включавшей оценку возраста, первоначальной клинической стадии (cTNM), степени злокачественности, мультифокальности и pCR [9]. При ER-позитивном/HER2-негативном фенотипе индекс RCB и первоначальная cTNM имели независимое прогностическое значение.

RCB и ур-стадия вместе определяют величину резидуального заболевания в молочной железе и регионарных лимфоузлах, но определяют размер различно [13–15]. Индекс и класс RCB резидуального заболевания обладают независимым прогностическим свойством в мультивариантном анализе, включающем ур-стадию, ур-Т, ур-Н. RCB-классы усиливают прогностическую пригодность ур-стадии II и ур-стадии III, добавляя информацию к этим стандартным оценкам, свидетельствуя что оба фактора-RCB и ур-стадия (урТ и урН) должны регистрироваться при резидуальном заболевании.

В отличие от системы CPS+EG (включающей клиническую стадию cTNM, ур-стадию, рецепторы эстрогенов и степень злокачественности), RCB не охватывает эту дополнительную долечевную информацию [19–21]. Кроме того, Neo-Bioscore,

являющаяся модификацией CPS-EG (дополняется HER2-статус [23–25]), являющаяся прогностической при РМЖ и способная усилить ур-стадию как прогностический инструмент, особенно при ER-позитивном/HER2-негативном подтипе [26]. Однако RCB характеризует прогноз в пределах каждого фенотипического подтипа, подвергающихся различному лечению. Поэтому будущее усовершенствование RCB должно быть фенотипически специфичным, включая ребалансирование индекса RCB и разделительных числовых срезов (cut points) и подходящую комбинацию с долечевной (первичной) и биомаркерной информацией. При трижды-негативном РМЖ (ТНРМЖ) ответ на неоадьювантную химиотерапию был наиболее важной детерминантой выживаемости. Приблизительно половина ТНРМЖ популяции достигла pCR или RCB-I с хорошим прогнозом. Прогноз был хуже при RCB-II и RCB-III.

При ER+/HER2- РМЖ патоморфологический ответ на химиотерапию (RCB индекс) имел прогностическое значение, как и при других фенотипических подтипах. Поэтому, хотя дихотомное (dichotomous) отличие между pCR и резидуальным заболеванием представляется субоптимальным прогностическим суррогатом для ER+/HER2- РМЖ [27], сама распространенность RCB является прогностически значимой. Более того резидуальный риск для пациентов с RCB-II и RCB-III повышается декадой позже: значит недостаточный ответ на химиотерапию может иметь отдаленные прогностические последствия для этих пациентов (несмотря на адьювантную эндокринотерапию).

Группа пациентов с RCB-II представляет важный вызов для улучшения прогностической стратификации, так как она охватывает приблизительно 60% ER+/HER2-РМЖ и характеризуется 74% десятилетней безрецидивной выживаемостью (RFS). Резидуальный ER+/HER2-РМЖ имеет бимодальное распределение RCB и явно зависит от ур-Н-статуса [17–19]. Тем не менее RCB оставалось прогностически значимым при позитивных (метастатических) лимфоузлах (урN+).

Более эффективная неоадьювантная химиотерапия может улучшить выживаемость ER+/HER2-заболевания, даже если частота pCR не изменяется, т.е. безотносительно pCR [27, 28]. Точно так же меньшая масса (burden) резидуального заболевания совпадает с большей вероятностью пользы от адьювантной эндокринотерапии [30, 31]. Таким образом, распределение индекса RCB может оказаться информативным в рандомизированных клинических испыта-

ниях, как бы то ни было, у пациентов с ER+/HER2-заболеванием и RCB II наблюдается комплекс прогностических взаимосвязей, включающих распространение опухоли при первичном диагнозе, природную биологию, чувствительность к химиотерапии и чувствительность к адъювантной эндокринотерапии [22]. Понимание этой сложной системы может привести к излечению большего числа пациентов с II–III стадиями РМЖ.

При HER2-положительном заболевании индекс RCB был прогностически значимым после одной химиотерапии и в ее комбинации с трастузумабом. Кроме того наблюдался прекрасный 10-летний прогноз для pCR в когорте, получавшей трастузумаб+химиотерапию (H+T/FEC), вызывая размышление о полном излечении с помощью последовательного применения трастузумаба и химиотерапии, послеоперационного (адъювантного) трастузумаба и возможного иммунологического «надзора» (surveillance). Это поддерживает критерий pCR как важная суррогатная «конечная точка» (end point) для клинических испытаний химиотерапии при HER2-положительном РМЖ. RCB-I при ER+/HER2+ РМЖ прогностически уступает значимости pCR, то же относится и к RCB-II.

Патоморфологический ответ в лимфатических узлах является связным прогностическим фактором, поддерживая использование биопсии сигнальных лимфоузлов после неoadъювантного лечения [32]. В исследовании ACOSOG Z1071 частота ложно-негативных заключений в «последлечебной» биопсии сигнальных лимфоузлов достигала 12,6% у пациентов с документированными метастатическими лимфоузлами до лечения [33]. Но дополнительная радиологическая локализация доказанных метастатических узлов (до лечения) улучшает их поиск снижая частоту ложно-отрицательных заключений до 2% и ниже, усиливая точность оценки RCB и ур-N стадию [34, 35].

Заключение

В целом индекс RCB является значимым прогностическим параметром для общей и безрецидивной выживаемости после неoadъювантной системной терапии во всех биологических подтипах РМЖ и в планировании назначения адъювантного лечения резидуального РМЖ.

Список литературы

1. Семиглазов В.Ф. и др. Неoadъювантная системная терапия рака молочной железы (ретроспективный и проспективный анализ) // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 256–260.

2. Семиглазов В.Ф. и др. Новые возможности лечения рака молочной железы: ингибиторы микротрубочек // Фармацевтика. – 2017. – № 17. – С. 45–49.

3. Symmans F., Wei C., Gould Rebekah et. al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J. Clin Oncol*, 2017, vol. 35, № 10, pp. 1049–1060.

4. 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, vol. 384, pp. 164–172.

5. Food and Drug Administration, HHS: Pathologic complete response in neoadjuvant treatment of high-risk early-stage breast cancer: Use as an endpoint to support accelerated approval; guidance for industry; availability. *Fed Regist*, 2014, vol. 79, pp. 60476-60477.

6. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., et al: Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): Follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*, 2014, vol. 15, pp. 640–647.

7. Berry D.A., Hudis C.A. Neoadjuvant therapy in breast cancer as a basis for drug approval. *JAMA Oncol*, 2015, vol. 1, pp. 875–876.

8. Hatzis C., Symmans W.F., Zhang Y., et al: Relationship between complete pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and survival in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016, vol. 22, pp. 26–33.

9. DeMichele A., Yee D., Paoloni M., et al: Neoadjuvant as future for drug development in breast cancer—Response. *Clin Cancer Res*, 2016, vol. 22, pp. 269.

10. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., et al: Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin Oncol*, 2007, vol. 25, pp. 4414–4422.

11. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W.F., et al: Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIGNABCG collaboration. *Ann Oncol*, 2015, vol. 26, pp. 1280–1291.

12. 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, vol. 28, pp. 1185–1201.

13. The University of Texas, MD Anderson Cancer Center Residual Cancer Burden Calculator. URL: www.mdanderson.org/breastcancer_RCB.

14. Hudis C.A., Barlow W.E., Costantino J.P., et al: Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *J. Clin Oncol*, 2007, vol. 25, pp. 2127–2132.

15. Pocock S.J., Clayton T.C., Altman D.G. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: Good practice and pitfalls. *Lancet*, 2002, vol. 359, pp. 1686–1689.

16. Harrell F.E. Jr. Regression modelling strategies: With applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. Springer-Verlag, New York. 2001.

17. Hess K.R., Levin V.A. Getting more out of survival data by using the hazard function. *Clin Cancer Res*, 2014, vol. 20, pp. 1404–1409.

18. Peintinger F., Sinn B., Hatzis C., et al: Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod. Pathol*, 2015, vol. 28, pp. 913–920.

19. Naidoo K., Parham D.M., Pinder S.E. An audit of residual cancer burden reproducibility in a UK context. *Histopathology*, 2017, vol. 70, pp. 217–222.

20. Corben A.D., Abi-Raad R., Popa I., et al: Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: A comparison between classifications and their practical application. *Arch Pathol Lab Med*, 2013, vol. 137, pp. 1074–1082.

21. Romero A., Garc'ia-S'aenz J.A., Fuentes-Ferrer M., et al: Correlation between response to neoadjuvant chemotherapy and survival in locally advanced breast cancer patients. *Ann. Oncol*, 2013, vol. 24, pp. 655–661.
22. Sheri A., Smith I.E., Johnston S.R., et al: Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Oncol*, 2015, vol. 26, pp. 75–80.
23. Lee H.J., Park I.A., Song I.H., et al: Comparison of pathologic response evaluation systems after anthracycline with/without taxane-based neoadjuvant chemotherapy among different subtypes of breast cancers. *PLoS One*, 2015, vol. 10:e0137885.
24. Mittendorf E.A., Jeruss J.S., Tucker S.L., et al: Validation of a novel staging system for disease-specific survival in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol*, 2011, vol. 29, pp. 1956–1962.
25. Mittendorf E.A., Vila J., Tucker S.L., et al: The Neo-Bioscore update for staging breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: Incorporation of prognostic biologic factors into staging after treatment. *JAMA Oncol*, 2016, vol. 2, pp. 929–936.
26. Marme F., Lederer B., Blohmer J.U., et al: Utility of the CPS+EG staging system in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur. J. Cancer*, 2016, vol. 53, pp. 65–74.
27. 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, vol. 30, pp. 1796–1804.
28. Von Minckwitz G., Untch M., Nuesch E., et al: Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: Pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, vol. 125, pp. 145–156.
29. Von Minckwitz G., Blohmer J.U., Costa S.D., et al: Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol*, 2013, vol. 31, pp. 3623–3630.
30. Symmans W.F., Hatzis C., Sotiriou C., et al: Genomic index of sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol*, 2010, vol. 28, pp. 4111–4119.
31. Peintinger F., Buzdar A.U., Kuerer H.M., et al: Hormone receptor status and pathologic response of HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab. *Ann. Oncol*, 2008, vol. 19, pp. 2020–2025.
32. Mougalian S.S., Hernandez M., Lei X., et al: Ten-year outcomes of patients with breast cancer with cytologically confirmed axillary lymph node metastases and pathologic complete response after primary systemic chemotherapy. *JAMA Oncol*, 2016, vol. 2, pp. 508–516.
33. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., et al: Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013, vol. 310, pp. 1455–1461.
34. Caudle A.S., Yang W.T., Krishnamurthy S., et al: Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*, 2016, vol. 34, pp. 1072–1078.
35. Grambsch P.M., Therneau T.M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residual. *Biometrika*, 1994, vol. 81, pp. 515–526.