

Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva

Neoadjuvant chemotherapy and pathologic response: a retrospective cohort

Diocésio Alves Pinto de Andrade¹, Gustavo Zucca-Matthes², René Aloísio da Costa Vieira²,
Cristiane Thomaz de Aquino Exel de Andrade¹, Allini Mafra da Costa², Aurélio Julião de Castro Monteiro¹,
Lissandra Dal Lago³, João Soares Nunes²

RESUMO

Objetivo: Avaliar a taxa de resposta patológica completa atingida pelas pacientes com diagnóstico de câncer de mama localmente avançado submetidas à quimioterapia neoadjuvante baseada no esquema doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel.

Métodos: Coorte retrospectiva de pacientes admitidas no Hospital de Câncer de Barretos com câncer de mama localmente avançado entre 2006 e 2008 submetidas ao protocolo de doxorrubicina/ciclofosfamida seguido de paclitaxel (4 ciclos de doxorrubicina 60mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m² a cada 21 dias; 4 ciclos de paclitaxel 175mg/m² a cada 21 dias). As seguintes variáveis foram avaliadas: idade, menopausa, *performance status*, estadiamento clínico inicial, dados antropométricos, quimioterapia (dose – duração), perfil de toxicidade, estadiamento clínico pós-tratamento, cirurgia, resposta patológica completa, sobrevida livre de doença e características anatomopatológicas (tipo e grau histológico, perfil hormonal e comprometimento linfonodal). A análise estatística foi realizada considerando-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** Das 434 pacientes avaliadas, 136 foram excluídas por erro no estadiamento ou por terem recebido outro tipo de quimioterapia. A mediana de idade foi 50 anos, todas com *performance status* 0-1. A mediana do tamanho clínico inicial do tumor foi 65mm e a mediana do tamanho clínico final do tumor foi 22mm. Apresentaram resposta patológica completa 51 (17,1%) pacientes. Aquelas que apresentavam perfil hormonal negativo ou que eram triplo-negativas (Her-2 e perfil hormonal negativos) tiveram impacto favorável na resposta patológica completa. **Conclusão:** Quimioterapia neoadjuvante com doxorrubicina/ciclofosfamida seguidas de paclitaxel ofereceu taxa de resposta patológica completa na população estudada de acordo com a literatura. Pacientes triplo-negativas tiveram maior chance de atingir essa resposta.

Descritores: Terapia neoadjuvante; Neoplasia de mama/quimioterapia; Doxorrubicina/administração & dosagem; Ciclofosfamida/administração & dosagem; Paclitaxel/administração & dosagem; Resultado de tratamento

ABSTRACT

Objective: To evaluate the complete pathologic response attained by patients diagnosed with locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy based on the doxorubicin/cyclophosphamide regimen followed by paclitaxel. **Methods:** A retrospective cohort of patients with locally advanced breast cancer, admitted to the *Hospital de Câncer de Barretos* between 2006 and 2008 submitted to the doxorubicin/cyclophosphamide protocol followed by paclitaxel (4 cycles of doxorubicin 60mg/m² and cyclophosphamide 600mg/m² every 21 days; 4 cycles of paclitaxel 175mg/m² every 21 days). The following variables were assessed: age, menopause, *performance status*, initial clinical staging, anthropometric data, chemotherapy (dose – duration), toxicity profile, post-treatment staging, surgery, pathologic complete response rate, disease-free survival, and pathological characteristics (type and histological degree, hormonal profile and lymph node involvement). Statistical analysis was performed using a 5% level of significance. **Results:** Of the 434 patients evaluated, 136 were excluded due to error in staging or because they had received another type of chemotherapy. Median age was 50 years, all with *performance status* 0-1. Median initial clinical size of tumor was 65mm and the median final clinical size of the tumor was 22mm. Fifty-one (17.1%) patients experienced a pathologic complete response. Those with a negative hormonal profile or who were triple-negative (negative Her-2 and hormonal profile) experienced a favorable impact on the pathologic complete

Trabalho realizado no Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil.

¹ Instituto Oncológico de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil.

³ Institut Jules Bordet, Bruxelas, Bélgica.

Autor correspondente: Diocésio Alves Pinto de Andrade – Rua Ayrton Roxo, 571 – Alto da Boa Vista – CEP: 14025-270 – Ribeirão Preto, SP, Brasil – Tel.: (16) 3623-2341 – E-mail: diocesio@yahoo.com

Data de submissão: 6/6/2013 – Data de aceite: 28/9/2013

Conflitos de interesse: não há.

response. **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel provided a pathologic complete response in the population studied in accordance with that observed in the literature. Triple-negative patients had a greater chance of attaining this response.

Keywords: Neoadjuvant therapy; Neoplasm of the breast/chemotherapy; Doxorubicin/administration & dosage; Cyclophosphamide/administration & dosage; Paclitaxel/administration & dosage; Treatment outcome

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequente no mundo e a mais comum entre as mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma⁽¹⁾. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estimaram-se, para o ano de 2012, o diagnóstico de 52.680 casos novos de câncer de mama no Brasil, dos quais 15.620 casos ocorreriam no Estado de São Paulo, onde a taxa de incidência é de 71,7/100 mil mulheres⁽²⁾.

A definição de câncer de mama localmente avançado (CMLA) classicamente restringe-se ao estágio III. Essa variedade de pacientes, junto da mudança no estadiamento TNM (Tumor, Nódulo e Metástase), em 2002, que estabeleceu o estágio IIIC como localmente avançado, e da inclusão de pacientes estágio II (T3N0 ou com T2>3cm) nesse cenário, tem dificultado a interpretação dos resultados nos estudos de quimioterapia neoadjuvante (QTneo)^(3,4).

Embora o CMLA represente 5% dos casos diagnosticados pela mamografia⁽⁵⁾, sua incidência pode ser de até 50% entre as mulheres nos países em desenvolvimento.

A QTneo possui algumas vantagens potenciais: trata a doença sistêmica micrometastática já de início; reduz a carga tumoral; aumenta a taxa de cirurgia conservadora; permite a avaliação *in vivo* da sensibilidade à quimioterapia (QT) e uma rápida modificação do esquema terapêutico, se necessário⁽⁶⁾.

Nos últimos anos, três grandes estudos prospectivos e randomizados tentaram definir o papel e a melhor forma de QTneo para o câncer de mama. O NSABP B-18, EORTC 10902 e ECTO compararam QTneo com quimioterapia sistêmica adjuvante (QTadj) em pacientes com câncer de mama nos mais variados estádios da doença. Os resultados mostraram sobrevida global semelhante e maiores taxas de cirurgia conservadora com menor morbidade para o grupo que realizou QTneo^(4,7,8). Esses dados foram confirmados por uma meta-análise publicada em 2005⁽⁹⁾.

Novos estudos avaliaram a resposta terapêutica da combinação antraciclina-taxano *versus* antraciclina isolada⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Os regimes combinados de QT, sejam de maneira simultânea ou sequencial, podem duplicar a taxa

de resposta patológica completa (pRC), chegando a 30% em uma população que inclui estágios iniciais^(16,17).

A pRC foi recentemente definida como a ausência de carcinoma invasor ao exame anatomopatológico do tecido da mama e linfonodos axilares⁽¹⁸⁾. A resposta completa ao tratamento quimioterápico está associada a uma maior sobrevida livre de doença (SLD) quando comparada aos não respondedores^(10,19). Entre 30 e 50% das respostas clínicas completas (cRC) foram patologicamente confirmadas em estudos anteriores^(4,10). O valor dos fatores preditivos de resposta no cenário neoadjuvante ainda é incerto, existindo alguns resultados conflitantes na literatura⁽²⁰⁾.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar retrospectivamente a taxa de resposta patológica completa alcançada por pacientes com câncer de mama localmente avançado expostas à quimioterapia neoadjuvante com regime sequencial baseado em antraciclina e taxano, e também correlacionar essa resposta a fatores clínicos e biomarcadores biológicos.

MÉTODOS

Coorte retrospectiva de pacientes com diagnóstico de CMLA submetidas a pelo menos um ciclo de QTneo (protocolo de doxorubicina/ciclofosfamida – AC – seguido de paclitaxel – T) na Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, entre 2006 e 2008. O diagnóstico de CMLA foi definido como todos os tumores estágio III ou aqueles que eram primariamente operáveis e que foram submetidas a pelo menos um ciclo de QTneo do protocolo AC-T.

Os prontuários foram resgatados pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME). A coleta de dados foi realizada de forma padronizada por meio de formulário previamente aprovado e por um único investigador treinado.

O tratamento padrão neoadjuvante avaliado foi o AC-T, que consistiu de 4 ciclos de AC (doxorubicina 60mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m²) a cada 21 dias seguidos de 4 ciclos de T (paclitaxel 175mg/m²) a cada 21 dias.

As seguintes variáveis foram avaliadas: idade, menopausa, *performance status*, estadiamento clínico inicial, dados antropométricos, QT (dose – duração), perfil de toxicidade, estadiamento clínico pós-tratamento, cirurgia, pRC, SLD e características anatomopatológicas (tipo e grau histológico, perfil hormonal – RH, Her-2 e comprometimento linfonodal).

A SLD foi definida como o período entre a data da cirurgia e a data da recidiva da doença (incluindo metás-

tases à distância, recidiva locorregional, câncer de mama contralateral) ou morte, o que acontecesse primeiro.

RH e Her-2 foram avaliados por imunohistoquímica no diagnóstico do câncer de mama. Considerou-se receptor hormonal positivo se houvesse receptor de estrógeno (RE) e/ou receptor de progesterona (RPg) positivo; foi considerado Her-2 positivo se Her-2 3+; se Her-2 1+ ou 2+, foi considerado negativo.

A resposta clínica do tumor após o último ciclo da QTneo foi baseada na descrição do exame físico realizado com paquímetro. Consideramos cRC o desaparecimento das lesões na mama e a ausência de linfonodos palpáveis ao exame físico e progressão de doença com aumento >20% no maior diâmetro das lesões iniciais antes da QT ou o surgimento de novas lesões durante o tratamento. Definimos como pRC a ausência de tumor invasor na peça pós-operatória, bem como ausência de linfonodos comprometidos pelo tumor.

A QTneo foi avaliada por meio da intensidade de dose, que é o percentual de droga oferecido à paciente em relação à dose padrão do protocolo. A toxicidade do tratamento foi graduada de acordo com o *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 3.0.

A análise estatística foi realizada utilizando-se a média, a mediana e o desvio padrão (DP) para variáveis contínuas e o teste χ^2 para avaliar a influência do perfil hormonal, Her-2, menopausa, idade e grau histológico sobre a resposta patológica do tumor. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre igual ou menor do que 0,05 (5%). Para realização dos cálculos, foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) do Windows®, versão 17.0.

O estudo nº 112/2007 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital do Câncer de Barretos.

RESULTADOS

Retrospectivamente, 434 pacientes foram incluídas. Foram excluídas 136 (31,3%) pacientes: 66 (48,5%) por terem recebido outros regimes de QT, 37 (27,2%) por doença metastática ao diagnóstico e 33 (24,3%) por terem dados clínicos/patológicos incompletos. Duzentos e noventa e oito pacientes foram analisadas para os endpoints. As características clínicas e patológicas das pacientes estão descritas na tabela 1.

A avaliação da resposta clínica ao tratamento quimioterápico está descrita na tabela 2. A mediana do tamanho clínico inicial do tumor, após quatro ciclos de AC e após quatro ciclos de T foi, respectivamente, 65, 40 e 22mm. Duzentos e vinte e quatro (75,2%) pacientes apresentaram *down-staging* do tumor primário.

Tabela 1. Características da população estudada e das doses de quimioterapia

Variáveis	n (%)
Idade mediana (anos)	49,4 (21-79)
Menopausa	51
IMC	27,0 (17,3-47,8)
Tipo histológico	
Carcinoma ductal	256 (85,9)
Carcinoma lobular	27 (9,1)
Outros	9 (3,0)
Grau histológico	
Grau 1	8 (2,7)
Grau 2	197 (66,1)
Grau 3	77 (25,8)
Perfil imunoistoquímico	
RE/RPg positivo	197 (66,1)
Her-2 positivo	78 (26,2)
Tripla-negativo	73 (24,5)
Dose de doxorrubicina (mg)	400 (230-600)
Dose de ciclofosfamida (mg)	4000 (2.300-4.960)
Dose de paclitaxel (mg)	1120 (500-1.960)
Tumor inicial (mm)	65 (0-200)
Tumor pós-AC (mm)	40 (0-105)
Tumor final (mm)	22 (0-120)
Tumor na peça operatória (mm)	23 (0-145)
Linfonodos dissecados (mediana)	15 (1-51)
Linfonodos comprometidos (mediana)	1 (0-33)

IMC: índice de massa corporal; AC: protocolo de doxorrubicina/ciclofosfamida.

Tabela 2. Variação dos estadiamentos de acordo com o tratamento

Estadiamento (TNM)*	Inicial (%)	Final (%)	Patológico (%)
0	0	38,4	17,1
I	0	7,9	11,1
IIa	0,3	28,3	17,8
IIb	2	12,5	12,4
IIIa	52,7	5,7	15,8
IIIb	40,9	6,8	12,4
IIIc	4,0	0	13,1
IV	0	0,4	0,3

*Classificação de Tumores Malignos, TNM: Tumor, Nódulo e Metástase.

A intensidade de dose média da doxorrubicina foi 92%, da ciclofosfamida foi 92% e do paclitaxel foi 91,3%. Toxicidade grau 3/4 ocorreu em 7,7% das pacientes durante esquema AC e em 6% no esquema T. Ocorreram 24 casos de neutropenia e 9 casos de neuropatia.

A cirurgia mais empregada foi a mastectomia, sendo realizada em 237 (79,5%) pacientes. Todas as pacientes foram submetidas a dissecação axilar linfonodal, com

mediana de 15 (1-51) linfonodos dissecados. A mediana do tempo entre o término da QT e a data da cirurgia foi 39 dias (4-687).

No perfil imunohistoquímico das biópsias realizadas, 197 (66,1%) tumores apresentaram *status* do receptor hormonal positivo (estrógeno e/ou progesterona). Em 189 (96,9%) casos, as pacientes receberam tamoxifeno adjuvante. A hiperexpressão da molécula Her-2 foi encontrada em 71 (23,8%) tumores. Apenas 26 (36,6%) dessas pacientes receberam terapia adjuvante com trastuzumabe.

A pRC foi demonstrada em 51 (17,1%) pacientes. Outras 11 pacientes apresentaram pRC do tumor primário, porém os linfonodos eram positivos. Cento e vinte e seis (42,3%) pacientes apresentaram axila sem comprometimento neoplásico. A mediana do tumor na peça operatória foi 23mm. Grau histológico 2 foi encontrado em 60% dos tumores e grau 3, em 27,7%. Infiltração linfovascular estava presente em 49,5% das peças cirúrgicas analisadas e 21,6% das pacientes apresentaram a derme comprometida por células do câncer de mama.

A mediana de seguimento foi 20,7 (4,6 a 45,6) meses e a mediana de SLD foi 16,5 (4,0 a 35,0) meses. Ocorreram 22 óbitos relacionados à recidiva tumoral e 235 pacientes (78,9%) estavam vivas sem evidência de doença. Das 63 (21,1%) pacientes que apresentaram recidiva, 21 foram locorregional e 2 na mama contralateral. Os locais mais frequentes de recidiva sistêmica foram: ossos (41,3%); pulmão (19,0%); sistema nervoso central (15,9%) e fígado (14,3%).

Foi realizada análise univariada dos seguintes fatores: menopausa, idade (<35 anos ou ≥35 anos), *status* do receptor hormonal, superexpressão do Her-2, grau histológico (≤2 ou 3) e perfil triplo-negativo. Destes, o único que influenciou a pRC com significância estatística foi o perfil triplo-negativo (Tabela 3), com um *hazard ratio* de 3,3 vezes, favorável a este perfil.

Tabela 3. Avaliação da resposta patológica completa por subgrupos

Grupos	Total	pRC* n (%)
Triplo-negativo	73	23 (31,52)
HER-2 -	220	38 (17,3)
HER-2 +	78	13 (16,7)
Receptor hormonal -	101	32 (31,7)
Receptor hormonal +	197	19 (9,6)

pRC: resposta patológica completa.

DISCUSSÃO

Apesar de ser um estudo retrospectivo, esta foi a maior coorte de pacientes submetidas a um mesmo tratamento de QTneo para CMLA realizado no Brasil^(21,22).

Muitos estudos demonstraram que o uso de taxanos de maneira sequencial no tratamento quimioterápico neoadjuvante do câncer de mama mais que duplica a taxa de pRC⁽¹⁰⁻¹²⁾. No estudo de Green et al., o braço controle foi um regime quimioterápico muito semelhante ao utilizado no presente estudo, com uma dose um pouco superior de paclitaxel (50mg/m² por ciclo) e com a inversão na ordem de administração do taxano com o antracíclico. A pRC encontrada no estudo americano foi de 14%. Os efeitos colaterais mais importantes foram: neutropenia febril (19,7%); mialgia grau 3 (29,9%) e neuropatia periférica grau 3 (14,2%), bem acima das taxas apresentadas no presente estudo (6 a 7,7%)⁽¹⁵⁾.

Apesar da resposta clínica ter um componente subjetivo importante, no presente estudo foi demonstrado aumento na taxa de cCR quando se comparou o fim da fase do regime AC e o término do regime com paclitaxel (15,3% → 36%).

Uma variedade de resultados pode ser utilizada para avaliar a influência da QTneo no câncer de mama, como: resposta global, resposta patológica, resposta clínica e resposta radiológica.

A pRC é o fator preditor de sobrevida mais importante⁽²³⁾. A taxa de pRC, neste estudo (17,1%), está de acordo com a observada na literatura. A porcentagem de pRC nos estudos de fases II e III prospectivos variou de 15% a 30%, com maior destaque para os braços dos estudos que utilizaram QT sequencial baseada em docetaxel^(9,10) ou paclitaxel semanal⁽¹⁵⁾.

Em comparação a estudos clínicos norte-americanos ou europeus, observou-se que o tamanho inicial do tumor (mediana de 65mm) foi bem superior no presente estudo, fato este influenciado pela condição socioeconômica da população e pelo precário serviço de saúde pública encontrado em algumas regiões do nosso país, como a Norte e a Nordeste. Outro fato que demonstra o atraso no diagnóstico é que apenas 27 pacientes (8,6%) apresentavam axila clinicamente negativa.

Devido a um seguimento mediano curto de 20,6 meses, a avaliação da sobrevida global e livre de doença ficou prejudicada. Porém estudos com QTneo são um cenário ideal para se determinarem fatores prognósticos e preditores de resposta ao tratamento, pois biópsias podem ser realizadas antes do início da QT e comparadas com o tumor removido cirurgicamente. Citamos, como exemplos de marcadores farmacogenômicos que podem ser correlacionados com a resposta à QT, o *status* do Her-2, o *status* hormonal, os níveis do p53 e do Ki67, entre outros⁽²⁴⁾. O subgrupo triplo-negativo mostrou taxa de pRC de 31,5%, sendo considerado um fator preditor de resposta ao tratamento de QTneo nesta população.

O futuro da QTneo reside na capacidade de prever a resposta a certos agentes quimioterápicos para que o tratamento possa ser adaptado para um benefício máximo para o paciente, gerando melhores resultados a longo prazo.

CONCLUSÃO

Corroborando dados encontrados na literatura de estudos prospectivos de tratamento neoadjuvante do câncer de mama, o subgrupo que apresentou maior porcentagem de pRC, relacionada à QTneo, com regime sequencial baseado em antraciclina e taxano, foi o triplo-negativo, sendo este subgrupo um fator preditor de resposta ao tratamento instituído. Devido ao curto tempo médio de seguimento, não foi possível determinar o prognóstico dos subgrupos avaliados. Esta coorte demonstrou características de resposta de uma parcela da população brasileira a um regime padrão de tratamento quimioterápico mundial.

REFERÊNCIAS

- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):212-36.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA) Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro:INCA;2011. [Citado 2013 Jan. 15]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>
- Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. Breast. In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002. p. 171.
- Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of Preoperative Chemotherapy on Local-Regional Disease in Women with Operable Breast Cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2483-93.
- National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. SEER Program public use data tapes 1973-1998, November 2000 Submission. Issued: April 2001.
- Taghian A, El-Ghamry MN, Merajver SD. Clinical features and management of locally advanced and inflammatory breast cancer. *UpToDate Online* 17.3 2009 Sep-Dec [last updated May 12]. Available from: <http://www.uptodate.com/online>
- van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative Chemotherapy in Primary Operable Breast Cancer: Results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.
- Gianni L, Baselga L, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer (ECTO). *J Clin Oncol*. 2009;27(15):2474-81.
- Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
- Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, Margolese R, Theoret H, Soran A, Wickerham DL, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165-74.
- Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1456-66.
- von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARUO Study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2676-85.
- Evans TR, Yellowlees A, Foster E, Earl H, Cameron DA, Hutcheon AW, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2988-95.
- Untch M, Möbus V, Kuhn W, Muck BR, Thomssen C, Bauerfeind I, et al. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):2938-45.
- Green MC, Buzdar AU, Smith T, Ibrahim NK, Valero V, Rosales MF, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5983-92.
- Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):297-304.
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-22.
- Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, MacGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol*. 2007;18(12):1927-34.
- Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-85.
- Colleoni M, Viale G, Goldhirsch A. Lessons on responsiveness to adjuvant systemic therapies learned from the neoadjuvant setting. *Breast*. 2009;18 Suppl 3:S137-40.
- Pessoa EC, Rodrigues JR, Michelin O, De Luca HV, Kamiya CP, Traiman P, et al. Avaliação da resposta à quimioterapia primária em amostra de mulheres brasileiras com tumores de mama localmente avançados. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(1):18-26.
- Júnior RF, Paulinelli RR, Queiroz GS, Jorge SA, Ribeiro LF, Paula EC, et al. Avaliação da resposta do câncer de mama localmente avançado em pacientes submetidas à quimioterapia neoadjuvante. *Rev Bras Mastologia*. 1996;6(3):119-25.
- Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumensh GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*. 1986;46(5):2578-81.
- Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast Cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer*. 2003;88(3):406-12.