

Análise retrospectiva de resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante em neoplasia de mama e serviço dos SUS

Retrospective analysis on full pathological response after breast neoplasm neoadjuvant chemotherapy in a service offered by the unified health system of Brazil (SUS)

Claudia Rolim¹

¹ Oncologista Clínico

➤ PALAVRAS CHAVE

Câncer de mama, quimioterapia neoadjuvante, estudo retrospectivo

■ RESUMO

Objetivo: Avaliar a resposta patológica completa (RPC) em pacientes com carcinoma de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante num serviço do Sistema Único de Saúde (SUS), além de fazer associação entre a resposta patológica e a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG).

Materiais e Métodos: Estudo clínico retrospectivo e analítico de 254 pacientes com câncer de mama que se submeteram à quimioterapia neoadjuvante nos anos de 2008 e 2009. Dados clínicos, patológicos, tratamento e desfechos foram extraídos dos prontuários das pacientes. Para estudar a associação entre a resposta patológica e as variáveis qualitativas foi utilizado o teste qui-quadrado, e entre as quantitativas, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para análise de sobrevida.

Resultados: Do total de 254 mulheres estudadas, a idade média foi 50,58 anos. Destas, 88,93% tinham carcinoma ductal infiltrante, 69,05% eram grau histológico III, 49,21% tinham T3 inicialmente e 62,2% eram N1. O número médio de ciclos de quimioterapia foi 3,71 ciclos com doxorrubicina e 2,63 ciclos de paclitaxel. RPC foi observada em 6,69%, e teve associação com a SLD e a SG.

Conclusão: A taxa de RPC observada no nosso serviço foi inferior à observada na literatura mundial. As pacientes que a obtiveram apresentaram maiores SLD e SG.

➤ KEYWORDS

Breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, retrospective study

■ ABSTRACT

Purpose: To evaluate the complete pathological response (CPR) in the Unified Health System (SUS) patients with breast carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy, as well as making the association between pathological response and disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Materials and Methods: A retrospective clinical and analytical study of 254 patients with breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy in the years 2008 and 2009. Clinical pathological data, treatment and outcomes were extracted from medical records. To study the association between pathological response and qualitative variables the chi-square test was used, and between the quantitative variables, the nonparametric Kruskal-Wallis test was utilized. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis.

Results: Of the 254 women studied, the average age was between 50 and 58 years. Of these, 88.93% had infiltrating ductal carcinoma, 69.05% were histologic grade III, 49.21% had T3 initially and 62.2% were N1. The average number of chemotherapy cycles was 3.71 using doxorubicin and 2.63 using paclitaxel. CPR was observed at 6.69%, and was associated with the DFS and OS.

➤ ENVIADO: 26/02/2013 | APROVADO: 04/07/2013

... **Conclusion:** The rate of CPR observed in our service was lower than that observed in the literature worldwide. The patients who got that response had higher DFS and OS.

■ INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma. É o mais comum entre as mulheres, correspondendo a cerca de 22% dos casos novos a cada ano¹.

A taxa de mortalidade por câncer de mama permanece elevada no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. Não se dispõe de dados nacionais atualizados, mas a estimativa era que fossem diagnosticados 52.680 casos no país em 2012. No Brasil, em 2010, morreram 12.852 indivíduos por câncer de mama, sendo 12.705 mulheres e 147 homens¹.

De acordo com o levantamento do projeto Amazonas, o diagnóstico no estágio II ocorre em cerca de 47% dos casos e, no estágio III, em 25% dos casos. A maior proporção de diagnóstico de câncer de mama no estágio III ocorre nos setores público e filantrópico em comparação ao setor privado. Devido a esta alta prevalência de tumor localmente avançado ao diagnóstico, é importante dispor da quimioterapia neoadjuvante².

A quimioterapia neoadjuvante, também chamada de quimioterapia primária ou pré-operatória, foi desenvolvida na década de 1970 com o objetivo de melhorar os resultados terapêuticos em pacientes com câncer de mama localmente avançado. Com o desenvolvimento de regimes de quimioterapia mais eficazes, incluindo combinações de taxano, a quimioterapia neoadjuvante agora atinge uma taxa de resposta clínica de 60% a 90% e taxas de resposta patológica completa que variam de 10% a 30%^{3,4}.

A neoadjuvância permite reduzir o volume tumoral antes da cirurgia, facilitando a abordagem cirúrgica e, em alguns casos, possibilitando uma cirurgia conservadora da mama⁵⁻⁸. Além de possibilitar avaliação *in vivo* da eficácia da terapia, o que permite a interrupção de um tratamento ineficaz. Em adição, amostras do tumor podem ser obtidas antes e durante a neoadjuvância, permitindo a investigação de biomarcadores relacionados à sensibilidade ou resistência tumoral à quimioterapia⁷.

As pacientes com tumores de mama maiores que cinco centímetros, ou com linfonodomegalia axilar ou supraclavicular ipsilateral são consideradas como tendo tumor localmente avançado, sendo candidatas à terapia neoadjuvante. Pacientes com tumor em estágio inicial (EC I ou II) também podem ser submetidas à quimioterapia neoadjuvante, particularmente quando, com base na relação do tamanho do tumor e da mama, a mastectomia seria indicada em detrimento de uma cirurgia conservadora⁵⁻⁸.

A neoadjuvância é mais apropriada para as pacientes que possam ter uma boa resposta locorregional, independente do tamanho do tumor ao diagnóstico. E os tumores que mostraram uma melhor resposta à neoadjuvância nos vários estudos realizados são: os luminal B/Her-2 negativo, que apresentam positividade para o receptor de estrogênio e/ou progesterona, Her-2 negativo e grau histológico III; os triplo negativo, com negatividade do Her-2 e dos receptores hormonais; e os não luminais, que expressam Her-2 positivo e receptores hormonais negativos⁹.

Em contrapartida, as pacientes com câncer de mama luminal B/Her-2 positivo, com receptor de estrógeno e/ou progesterona positivo e Her-2 positivo, e luminal A, que apresentam positividade de receptor de estrógeno e/ou progesterona, Her-2 negativo e com grau histológico I ou II; são menos propensos a ter uma resposta clínica ou patológica completa à quimioterapia neoadjuvante. Portanto, é necessário se identificar os subtipos de tumor que mais se beneficiariam de quimioterapia neoadjuvante⁹.

Como em todos pacientes com câncer de mama recém diagnosticado, a confirmação histopatológica e a avaliação imuno-histoquímica (status dos receptores hormonais e do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano, o Her-2), devem ser obtidas antes de iniciar o tratamento¹⁰. Porque a neoadjuvância pode ser bem sucedida e induzir uma resposta patológica completa. Embora haja relatos recentes que sugerem que o status dos marcadores tumorais possa mudar após a exposição à quimioterapia, não está claro se isso impactará na escolha da terapia adjuvante, e o quanto isso é devido à variabilidade interteste destes ensaios¹¹⁻¹³.

Uma metanálise publicada em 2007, que incluiu dados de 5.500 mulheres de 14 estudos realizados entre 1991 e 2001, comparou a quimioterapia neoadjuvante com a adjuvante. Não houve diferença quanto à sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD). As pacientes com resposta patológica completa (RPC) tiveram vantagens significativas na SG e na SLD em comparação às pacientes com doença invasiva residual¹⁴.

As opções de tratamento neoadjuvante incluem quimioterapia, hormonioterapia e o uso de terapia alvo molecular¹³. Regimes baseados em antraciclina e taxano têm sido extensivamente estudados em ensaios clínicos e, conseqüentemente, são amplamente utilizados. Regimes de quimioterapia neoadjuvante continuam a evoluir, e novos agentes e/ou combinações

estão sendo investigados, mas nenhum regime tem se mostrado ser superior. A combinação mais utilizada é a terapia sequencial de antraciclinas e taxanos, assim como na adjuvância¹⁴. Em tumores Her-2 positivo, a abordagem padrão é administrar antraciclinas e sequencialmente o trastuzumab concomitantemente com taxanos¹⁶. Como o objetivo primordial é o downstaging, é recomendado que todos os ciclos sejam administrados na neoadjuvância¹⁵.

Embora a progressão da doença seja incomum durante a quimioterapia pré-operatória, em torno de 5% dos casos, a resposta do tumor deve ser cuidadosamente monitorizada. Quando houver progressão tumoral ou persistência de irrecidivabilidade após a quimioterapia, deve-se considerar radioterapia com ou sem quimioterapia concomitante ou hormonioterapia^{10,15}.

A definição e métodos de avaliação da RPC variam entre os estudos. Alguns têm incluído a presença de resíduos não invasivos do tumor, outros consideram a mama e a axila separadamente. Como resultado, a comparação de estudos tem de ser feita com cuidado¹⁷.

Uma metanálise realizada por um grupo alemão e publicada em 2012 mostrou que o prognóstico está intimamente relacionado com a resposta patológica nos casos de tumores luminal B/Her-2 negativo, triplo negativo e os não luminais. Além disto, foi observado que a presença de células neoplásicas não invasivas na peça cirúrgica demonstra uma evolução ruim comparável àquelas com células invasivas na peça cirúrgica. As pacientes que não apresentavam células neoplásicas residuais invasivas ou não invasivas na peça cirúrgica tinham evolução melhor, com maiores SG e SLD. RPC foi observada em 15% das 6.377 pacientes inclusas nesta metanálise⁹.

Os objetivos deste estudo foram avaliar a taxa de RPC e analisar a SG e SLD com base na resposta patológica das pacientes com diagnóstico de neoplasia de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante nos anos de 2008 e 2009. Além de comparar os nossos dados com os da literatura mundial.

■ MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários dos pacientes portadores de câncer de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante nos anos de 2008 e 2009.

Os dados dos prontuários foram coletados em ficha de coleta para padronização das informações. Os critérios de inclusão foram: confirmação histológica do diagnóstico, estadiamento clínico registrado. Foram excluídos os prontuários de pacientes com carcinoma inflamatório e com doença em estágio clínico IV.

Os dados colhidos e analisados foram idade, sexo, tipo histológico, grau histológico, estágio T, estágio

N, número de ciclos de doxorubicina e ciclofosfamida (AC), número de ciclos de paclitaxel (T), status do receptor hormonal, status do Her-2, a presença de recidiva e o tempo para sua ocorrência, a ocorrência de óbito e o tempo para este desfecho.

Na quimioterapia com AC, eram administrados 60 mg/m² de doxorubicina e 600 mg/m² de ciclofosfamida, sendo realizado um ciclo mensal. Nos ciclos com T, era administrado 175 mg/m² de paclitaxel, também um ciclo mensal.

Considerou-se RPC como a ausência de qualquer célula neoplásica na mama e axila; reposta parcial, quando havia presença de células tumorais na peça cirúrgica, incluindo não invasivas; doença estável, quando não houve redução tumoral na peça cirúrgica em comparação ao tamanho do tumor antes do início da neoadjuvância; e progressão tumoral quando houve aumento do tumor após a neoadjuvância. Classificamos desta maneira baseada na metanálise do grupo alemão já mencionada anteriormente⁷.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Como se baseou em levantamento de prontuários, dispensou-se o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para analisar as variáveis quantitativas em relação à resposta patológica, foi utilizado o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Nos casos onde o teste indicou diferença significativa, utilizamos o pós-teste de Dunn. Para análise de associação entre a resposta patológica e as variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado.

A fim de verificar a influência de covariáveis nos tempos de sobrevida até a recidiva e até o óbito, foi proposto o modelo de regressão de Cox. Para realizar esta análise foi utilizado o software R. Para análise das SG e SLD foi utilizado o método de Kaplan-Meier.

■ RESULTADOS

Foram analisados 254 prontuários de pacientes submetidos à neoadjuvância nos anos de 2008 e 2009. As características dos pacientes se encontram na tabela 1. Todos são do sexo feminino. A idade média foi 50,58 anos, variando de 21 a 86 anos. O carcinoma ductal infiltrante foi o mais frequente (88,93%), o grau histológico III esteve presente em 69,05%. O estágio T3 e o N1 foram os mais frequentes com 49,21% e 62,2% respectivamente.

O seguimento médio das pacientes foi de 33,22 meses, variando de 3 a 73 meses. De 216 pacientes que não perderam o seguimento, 68 foram a óbito, num tempo médio de 39,8 meses. Quanto à recidiva, temos dados de 226 pacientes, destas 87 apresentaram recidiva em um tempo médio de 37,14 meses. Na tabela 2, observa-se que 34,25% das pacientes recidivaram e 26,77% foram a óbito.

Tabela 1. Características das pacientes

Características	N	%
Sexo		
feminino	254	100
Idade média	50,58 (21 - 86)	
Tipo histológico		
CDI	225	88,93
CLI	6	2,37
Apócrino	11	4,35
Outros	11	4,35
Desconhecido	1	0,4
Grau histológico		
G I	1	0,4
G II	65	25,45
G III	174	68,65
Desconhecido	14	5,5
Estádio T		
T1	3	1,18
T2	55	21,65
T3	125	49,21
T4	71	27,95
Estádio N		
N0	61	24,02
N1	158	62,2
N2	27	10,63
N3	8	3,15
Receptor Hormonal		
Positivo	120	47,24
Negativo	111	43,70
Desconhecido	23	9,06
Her-2		
Positivo	38	14,96
Negativo	116	45,67
Desconhecido	100	39,37
No de ciclos de AC		
0	3	1,18
2	22	8,66
3	36	14,17
4	185	72,83
6	6	2,36
7	2	0,79
No de ciclos de T		
0	17	6,69
1	11	4,33
2	107	42,13
3	41	16,14
4	72	28,35
5	3	1,18
6	3	1,18

Tabela 2. Frequência de recidiva e óbito

RECIDIVA	Frequência	Percentual
Desconhecido	28	11,02
Presente	87	34,25
Ausente	139	54,72
ÓBITO	Frequência	Percentual
Desconhecido	138	14,96
Presente	68	26,77
Ausente	148	58,27

Tabela 3. Taxa de resposta patológica

Resposta Patológica	Frequência	Percentual
Desconhecida	1	0,39
Completa	17	6,69
Parcial	181	71,26
Doença estável	36	14,17
Progressão de doença	19	7,48

N=254 pacientes.

A RPC foi observada em 6,69% das pacientes, como pode ser visto na tabela 3. Em apenas um prontuário, não foi encontrada a resposta patológica porque a paciente fez o tratamento neoadjuvante no nosso hospital, mas a cirurgia e o seguimento em outro serviço. A grande maioria das pacientes, 71,26%, apresentou resposta parcial à neoadjuvância.

Foi realizado teste qui-quadrado para avaliar associação entre a resposta patológica e o tipo histológico, o grau histológico e o status do Her-2, mas não foi encontrada significância estatística ($p=0,05$, $p=0,22$, $p=0,72$ respectivamente). Esse teste mostrou associação significativamente estatística entre a resposta patológica e o estágio T, o estágio N e status do receptor hormonal ($p=0,03$, $p=0,03$, $p<0,01$ respectivamente).

Analisando-se as curvas de Kaplan-Meier (figuras 1 e 2), observa-se que as pacientes que apresentaram RPC tiveram maiores SG e SLD. Enquanto aquelas que apresentaram progressão de doença após a neoadjuvância, obtiveram as piores curvas de sobrevida (gráficos 1 e 2), com $p<0,01$. O maior índice de recidiva ocorreu nas pacientes que apresentaram progressão de doença, doença estável e resposta parcial, em ordem decrescente, com significância estatística ($p<0,01$), em comparação às que apresentaram RPC. Foi observado que nenhuma paciente que apresentou RPC foi a óbito, enquanto que 83,33% das que apresentaram progressão de doença evoluíram ao óbito durante o seguimento. Observa-se uma relação significativamente estatística ($p<0,01$) entre o tipo de resposta patológica e a ocorrência do óbito.

Foi utilizado o modelo de regressão de Cox a fim de avaliar a influência de covariáveis nos tempos de SLD e SG. Nenhuma outra variável, a não ser a resposta patológica influenciou a sobrevida como mostram as tabelas 4 e 5. Na tabela 5, não foi incluída a RPC porque nenhuma das pacientes que a apresentaram não evoluíram ao óbito.

■ DISCUSSÃO

Este estudo objetivou avaliar a resposta patológica das pacientes com neoplasia de mama submetidas à quimioterapia neoadjuvante num serviço do SUS.

Uma metanálise publicada em 2012 com 6.377 mostrou uma taxa de RPC de 15%⁹. No nosso serviço, esta taxa foi de apenas 6,69%. Isto poderia ser explicado pelo fato da quimioterapia ser administrada mensalmente, e não a cada 21 dias. Já que o SUS não disponibiliza verba suficiente para realização do tratamento eficaz, o que dificulta seguir os protoco-

Tabela 4. Modelo de Cox para o tempo de sobrevida relacionado a recidiva

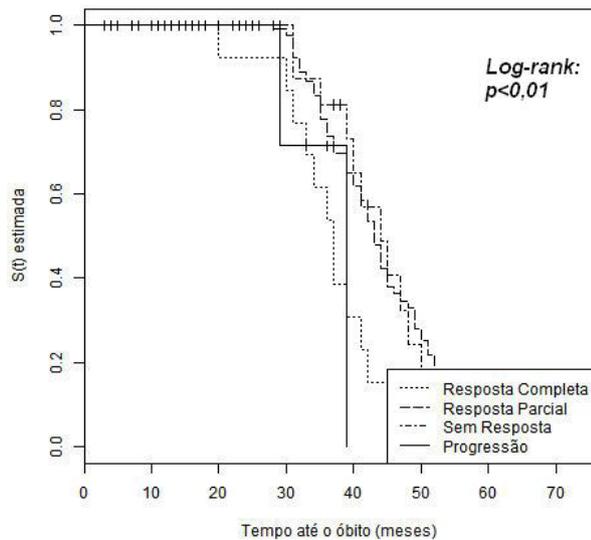
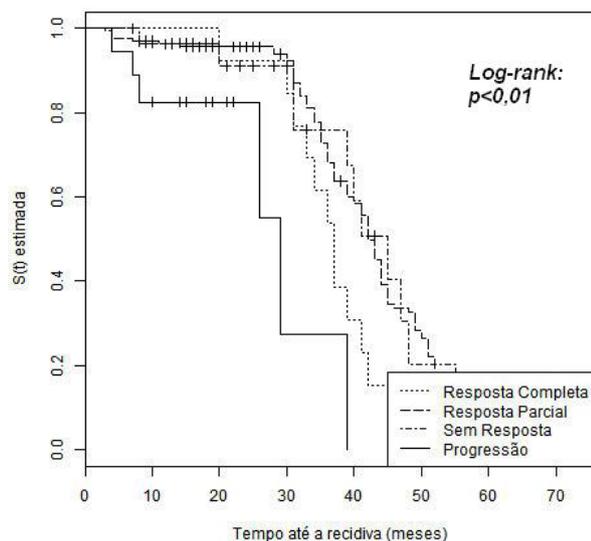
Variáveis	Razão de Risco (RR)	IC 95% para RR		Valor <i>p</i>
IDADE	0,98	0,96	1,01	0,13
Grau histológico (II x I)	1,98	0,60	6,56	0,26
Grau histológico (III x I)	1,40	0,69	2,87	0,35
Estádio T (2 x 1)	0,39	0,04	3,40	0,39
Estádio T (3 x 1)	0,82	0,10	6,51	0,85
Estádio T (4 x 1)	1,15	0,14	9,19	0,89
Estádio N (1 x 0)	1,23	0,66	2,31	0,51
Estádio N (2 x 0)	1,28	0,55	3,00	0,57
Estádio N (3 x 0)	0,38	0,05	3,06	0,36
Nº de ciclos de AC (5 a 7 x 1 a 3)	1,75	0,18	16,87	0,63
Nº de ciclos de AC (0 x 1 a 3)	0,98	0,08	12,30	0,99
Nº de ciclos de AC (4 x 1 a 3)	1,12	0,60	2,07	0,73
Nº de ciclos de T (5 a 6 x 1 a 3)	0,57	0,11	2,85	0,49
Nº de ciclos de T (0 x 1 a 3)	0,66	0,14	3,20	0,61
Nº de ciclos de T (4 x 1 a 3)	0,97	0,58	1,64	0,92
RESPOSTA PATOLÓGICA				
(parcial x RPC)	3,73	0,49	28,20	0,20
RESPOSTA PATOLÓGICA				
(estável x RPC)	8,33	1,06	65,53	0,04
RESPOSTA PATOLÓGICA				
(progressão x RPC)	18,44	2,19	155,38	<0,01
RH (negativo x positivo)	1,64	1,00	2,70	0,05

Modelo de regressão de Cox não demonstrou nenhuma covariável que influenciasse a SLD, a não ser a resposta patológica. RH: receptor hormonal.

Tabela 5. Modelo de Cox para o tempo de sobrevida relacionado ao óbito

Variáveis	Razão de Risco (RR)	IC 95% para RR		Valor <i>p</i>
IDADE	0,98	0,96	1,01	0,13
Grau histológico (II x I)	1,98	0,60	6,56	0,26
Grau histológico (III x I)	1,40	0,69	2,87	0,35
Estádio T (2 x 1)	0,39	0,04	3,40	0,39
Estádio T (3 x 1)	0,82	0,10	6,51	0,85
Estádio T (4 x 1)	1,15	0,14	9,19	0,89
Estádio N (1 x 0)	1,23	0,66	2,31	0,51
Estádio N (2 x 0)	1,28	0,55	3,00	0,57
Estádio N (3 x 0)	0,38	0,05	3,06	0,36
Nº de ciclos de AC (5 a 7 x 1 a 3)	1,75	0,18	16,87	0,63
Nº de ciclos de AC (0 x 1 a 3)	0,98	0,08	12,30	0,99
Nº de ciclos de AC (4 x 1 a 3)	1,12	0,60	2,07	0,73
Nº de ciclos de T (5 a 6 x 1 a 3)	0,57	0,11	2,85	0,49
Nº de ciclos de T (0 x 1 a 3)	0,66	0,14	3,20	0,61
Nº de ciclos de T (4 x 1 a 3)	0,97	0,58	1,64	0,92
RESPOSTA PATOLÓGICA				
(parcial x RPC)	3,73	0,49	28,20	0,20
RESPOSTA PATOLÓGICA				
(estável x RPC)	8,33	1,06	65,53	0,04
RESPOSTA PATOLÓGICA				
(progressão x RPC)	18,44	2,19	155,38	<0,01
RH (negativo x positivo)	1,64	1,00	2,70	0,05

Modelo de regressão de Cox não demonstrou nenhuma covariável que influenciasse a SLD, a não ser a resposta patológica. RH: receptor hormonal.

Figura 1.**Figura 2.**

los mundiais nos serviços que são dependentes dos repasses estatais.

Os dados deste estudo mostraram que a SG e a SLD foram maiores nas pacientes que apresentaram RPC. O que está de acordo com os dados da literatura.

Após a divulgação dos dados deste trabalho, os ciclos de quimioterapia neoadjuvante com doxorubicina e ciclosfosfamida passaram a ser a cada 21 dias neste serviço do SUS.

Tentou-se subclassificar os tumores em luminal A, luminal B, não-luminal e triplo negativo, visto que já se sabe que a resposta patológica é maior e fator prognóstico em alguns subtipos, como já discutido anteriormente. Mas isto não foi possível pela falta de dados necessários, visto que 39,37% dos pacientes não possuíam o status Her-2. Isto porque este exame

ainda não é disponibilizado pelo SUS no nosso estado. Fato este inadmissível, visto que dispomos atualmente de terapia alvo para tumores Her-2 positivo, que tem sua evolução alterada com a associação desta terapia ao tratamento.

Com base nos dados apresentados, observa-se que a taxa de RPC neste serviço está aquém da relatada na literatura mundial. Uma justificativa para isto seria o fato dos ciclos de quimioterapia serem mensais. Foram observadas maiores SG e SLD pacientes que apresentam RPC, o que está de acordo com a literatura mundial.

■ REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Câncer de mama. Rio de Janeiro: INCA; 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>
2. Grupo Brasileiro de Estudos do Câncer de Mama. São Paulo: GBECAM. Disponível em: http://www.gbecam.org.br/downloads/Projeto_Amazona.pdf
3. Guameri V, Frassoldati A, Giovannelli S, et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: a review of clinical trials and perspectives. *Cancer Lett* 2007; 248:175.
4. Sachelarie I, Grossbard ML, Chadha M, et al. Primary systemic therapy of breast cancer. *Oncologist* 2006; 11:574.
5. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26:814.
6. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, 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.
7. Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004; 100:2512.
8. Shannon C, Smith I. Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45:77.
9. von Minckwitz G, Untch, M, 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.
10. von Minckwitz G. Preoperative therapy: what, when and for whom? *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 5:v113.
11. Tacca O, Penault-Llorca F, Abrial C, et al. Changes in and prognostic value of hormone receptor status in a series of operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12:636.
12. Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, et al. Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer* 2009; 101:1529.
13. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7381.
14. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79 Suppl 1:S19.
15. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A:645.
16. Mittendorf EA, Wu Y, Scaltriti M, et al. Loss of HER2 amplification following trastuzumab-based neoadjuvant systemic therapy and survival outcomes. *Clin Cancer Res* 2009; 15:7381.
17. Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. Staging of breast cancer in the neoadjuvant setting. *Cancer Res* 2008; 68:6477.