

Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos

Neoadjuvant chemotherapy with TAC schedule in locally advanced breast cancer. Presentation and discussion of nine cases

Francisco Marziona¹, Antonio Drauzio Varella², Narciso Scaleira², Ricardo César P. Antunes³, Giuliano N. Mendes³, Luiz Henrique Gebrim⁴, Alfredo Carlos S. D. Barros⁵, Marcelo Sampaio⁶

¹ Diretor do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Pérola Byington e oncologista clínico do Instituto Paulista de Cancerologia.

² Oncologista clínico.

³ Mastologista e oncologista cirúrgico do Instituto Paulista de Cancerologia.

⁴ Diretor técnico de Departamento de Saúde do Hospital Pérola Byington e professor livre-docente da disciplina de Mastologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

⁵ Professor livre-docente de Ginecologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e coordenador do Núcleo de Mastologia do Hospital Sírio-Libanês.

⁶ Cirurgião plástico.

Endereço para correspondência: Gerência de Oncologia. Av. Brigadeiro Luís Antônio, 683, 2ª andar, Bela Vista, 01317-000

Recebido em: 1/9/2008. Aceito após modificações em: 1/4/2009

Palavras-chaves

Câncer de mama;
Quimioterapia.

Keywords

Breast cancer;
Chemotherapy.

RESUMO

São apresentados e discutidos, em confronto com dados encontrados na literatura, os resultados de nove casos de câncer de mama localmente avançado e que receberam quimioterapia neoadjuvante com o esquema de quimioterapia TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida).

ABSTRACT

The authors showed the results of nine cases of locally advanced breast cancer treated with the chemotherapy schedule TAC (docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide) and discussed the literature.

Introdução

A definição de câncer de mama localmente avançado é variável, com a presença de um grande tumor primário e/ou extensivo comprometimento ganglionar, sempre na ausência de metástases a distância¹. Os tumores podem ter características clínicas e biológicas distintas e em geral são classificados como EC IIb e EC III (A, B, C).

Nos países desenvolvidos sua incidência é de 10% a 20%, chegando até a 60% nos países em desenvolvimento¹. Alguns apresentam evolução de crescimento tumoral muito rápida, enquanto outros, uma longa história de um tumor na mama.

A maior parte dos casos é operável e de 25% a 30% são inoperáveis. Mais de 75% das pacientes portadoras de câncer de mama localmente avançado possuem comprometimento axilar clinicamente palpável e/ou adenopatia supraclavicular, 65% a 90% possuem metástases ganglionares patologicamente confirmadas e mais de 50% apresentam mais de quatro gânglios comprometidos^{2,3}.

RELATO DE CASO

Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos
Marziona F *et al.*

Marziona *et al.*⁴, em estudo retrospectivo de 93 casos de câncer de mama localmente avançado e tratado com quimioterapia neoadjuvante com o esquema AC (doxorubicina e ciclofosfamida), encontraram 61,5% de recidiva contra 38,5% de pacientes assintomáticos, em um seguimento de até 40 meses.

Perez⁵ comparou o esquema TAC com o FAC em quimioterapia adjuvante em pacientes com gânglio positivo e encontrou um aumento da sobrevida livre de doença e da sobrevida global com o esquema TAC.

Este trabalho apresenta nove casos de câncer de mama localmente avançados e tratados com quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC (docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida), discute os resultados e compara-os com os da literatura.

Apresentação dos casos

Nove pacientes com diagnóstico de câncer de mama, sendo oito com carcinoma ductal invasivo e um (nº 7) com carcinoma lobular, foram tratadas com quimioterapia neoadjuvante em 2005 e uma em 2007.

Todas realizaram quimioterapia neoadjuvante com o esquema docetaxel 75 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 500 mg/m², todos em D1 e com um Δt de quatro semanas.

A última paciente recebeu o mesmo esquema, porém, de forma semanal e com paclitaxel e epirrubicina e Δt de duas semanas. As doses foram: paclitaxel 60 mg/m², epirrubicina 50 mg/m² e ciclofosfamida 400 mg/m².

Os oito pacientes que receberam o esquema TAC a cada 21 dias tomaram, antes de cada ciclo, dexametasona antes, durante e até dois dias depois da quimioterapia, além da difenidramina antes da infusão do docetaxel.

Essas pacientes receberam também, durante dez dias, levofloxacina (500 mg/dia) a partir do quarto dia de quimioterapia e, em média, cinco frasco-ampolas de filgrastina (um frasco-ampola subcutâneo/dia), iniciando no dia seguinte à quimioterapia. O número de ciclos variou de três a seis ciclos por paciente.

A paciente que recebeu o esquema semanal tomou em média três frasco-ampolas de filgrastina entre os dias de quimioterapia, além de difenidramina antes de cada aplicação de paclitaxel.

Em seguida foram operadas e, após a cirurgia, as pacientes HER 2+ foram submetidas a tratamento adjuvante com trastuzumabe. As portadoras de receptor hormonal positivo encontram-se em terapia endócrina até o momento.

A paciente de nº 9 completou cinco ciclos de quimioterapia e realizou cirurgia conservadora por meio de uma quadrantectomia súpero-interna, mais adenomastectomia

e esvaziamento axilar na mesma excisão da quadrantectomia; em seguida foi realizada cirurgia plástica com rotação de retalho (Figura 1). Seu tumor era triplo-negativo, portanto ela foi considerada tratada.



Figura 1. Resultado estético final após a quadrantectomia, adenomastectomia, esvaziamento axilar e rotação de retalho.

O tempo máximo de seguimento até o momento está ao redor de 24 meses após o último tratamento, exceção feita à última paciente, que terminou seu tratamento em maio de 2008. Em seguida, são apresentados os casos:

1. RMLM, 63 anos – Carcinoma ductal invasivo (CDI), G₃N₃, ambos os receptores hormonais negativos e c-erb-B2 3+. Inicialmente o tumor media 4 cm e estava situado em prolongamento axilar e com gânglios confluentes, semifixos e clinicamente tumorais em axila. Recebeu três ciclos de TAC. Após os ciclos, não se palpava mais o tumor nem os gânglios na axila. A patologia da peça operatória revelou carcinoma *in situ* e gânglios 0/11, apresentando assim resposta clínica e patológica completa.
2. MLIC, 59 anos – CDI, G₃N₃, ambos os receptores hormonais negativos e c-erb-B2 3+. O tumor media 6 cm e infiltrava a pele (*peau d'orange*), e a axila apresentava vários gânglios clinicamente tumorais, alguns semifixos. Recebeu três ciclos de TAC. Após os ciclos, não se palpava mais o tumor nem os gânglios. A patologia da peça operatória revelou carcinoma *in situ* e gânglios 0/27. Portanto, com resposta clínica e patológica completa.
3. AFF, 44 anos – CDI, G₂N₃, receptor hormonal estrogênio positivo e progesterona negativo e c-erb-B2 1+. O tumor media 4 cm no prolongamento axilar bem próximo à axila, que apresentava gânglio semifixo clinicamente tumoral. Recebeu três ciclos de TAC. Após o segundo ciclo, palpava-se somente um pequeno plastrão, e não

- mais o gânglio, estado esse que permaneceu após o terceiro ciclo. A patologia da peça operatória mostrou carcinoma *in situ* e gânglios 0/15. Portanto, com resposta clínica e patológica completa.
4. SNS, 71 anos – CDI, G_2N_2 , ambos os receptores hormonais positivos e c-erb-B2 negativo. O tumor media mais de 12 cm, destruía toda a arquitetura mamária, infiltrava a pele em toda sua extensão e se fixava na parede muscular do grande peitoral, além de apresentar gânglios semifixos. Recebeu seis ciclos de TAC. Após os ciclos, a mama estava solta, apresentando sua arquitetura normal, a pele não mostrava sinais de infiltração tumoral e não se palpava mais nenhum tumor nem gânglios em axila. A patologia da peça operatória mostrou um tumor de 0,3 cm e gânglios 0/15. Por essa resposta, foi considerada tratada do ponto de vista quimioterápico e também com resposta clínica e patológica completa.
 5. MICS, 33 anos – CDI, G_3N_3 , receptor hormonal estrogênio positivo e progesterona negativo e c-erb-B2 3+. O tumor media um pouco mais de 6 cm e em axila palpavam-se gânglios clinicamente tumorais confluentes. Recebeu três ciclos de TAC. Após os ciclos, não se palpavam mais o tumor (somente um pequeno plastrão) nem os gânglios. A patologia da peça operatória mostrou tumor de 1 cm e gânglios 1/22. Portanto, com resposta clínica completa e patológica parcial.
 6. LSSM, 57 anos – CDI, G_3N_3 , ambos receptores hormonais negativos e c-erb-B2 3+. O tumor media 5,5 cm e a axila apresentava um bloco ganglionar semifixo. Recebeu três ciclos de TAC. Após os ciclos não se palpava mais o tumor (apenas um plastrão) e na axila havia um gânglio alto clinicamente não tumoral; a mamografia mostrava microcalcificação. A patologia da peça operatória revelou um tumor de 1,7 cm e gânglios 8/22. Portanto, com resposta clínica completa e patológica parcial.
 7. JDPP, 46 anos – Carcinoma lobular, G_2N_2 , ambos os receptores hormonais positivos e c-erb-B2 negativo. O tumor era de difícil mensuração em razão de uma cirurgia plástica prévia, porém media mais de 10 cm e não se palpavam gânglios. Recebeu quatro ciclos de TAC. Após o terceiro ciclo, o que se palpava era uma área endurecida de difícil mensuração por causa de cirurgia plástica prévia e não se palpavam gânglios em axila. Como após o quarto ciclo não houve mudança no exame locorregional, foi encaminhada para cirurgia. A patologia da peça operatória revelou um tumor de 7 cm e gânglio 0/17. Assim, com resposta clínica e patológica parcial.

8. MRM, 41 anos – CDI, G_2N_2 , ambos os receptores positivos e c-erb-B2 negativo. O tumor apresentava 9 cm, ocupava toda a mama e a fixava aos planos profundos; além disso apresentava área de solução de continuidade de 3 cm recoberta por tecido necro-hemorrágico e sangrante e a axila tinha gânglios clinicamente tumorais. Recebeu seis ciclos de TAC. Após os ciclos o tumor media 6 cm, a mama estava solta, a área de solução de continuidade era de 1 cm recoberta por tecido fibrinoso e não sangrante e a axila não apresentava alterações. A patologia da peça operatória revelou um tumor de 5,5 cm e gânglios 11/16. Portanto, com resposta clínica e patológica parcial, porém permitindo a mastectomia.
9. AHMS, 33 anos – CDI, G_1N_2 , triplo negativo. O tumor media aproximadamente 5 cm de diâmetro, ocupava todo o quadrante súpero-interno da mama direita e parte da união dos quadrantes superiores. Recebeu cinco ciclos de TAC semanal com expressiva diminuição do tumor à palpação. Foi realizada uma quadrantectomia com esvaziamento axilar, adenomastectomia e reparação plástica imediata (Figura 1). A patologia operatória revelou um tumor de 2,1 cm e sem comprometimento ganglionar em 17 gânglios dissecados. Portanto, com resposta clínica e patológica parcial.

Resultados

Todas as pacientes apresentaram alopecia grau 3 logo após o primeiro ciclo, bem como leucopenia e granulocitopenia graus 2 a 3, porém sem febre, com exceção de uma paciente (a de nº 2) no primeiro ciclo, pois ela não tomou filgrastina.

Somente a paciente de nº 6 apresentou anemia grau 1 e não necessitou de transfusão sanguínea. Todas as pacientes, a partir do terceiro dia pós-quimioterapia, apresentaram dor no corpo e mal-estar de grau leve, além de fadiga, inapetência, letargia e sonolência de grau 1.

Nenhuma paciente apresentou problemas de diarreia ou constipação, mas todas relataram náusea/vômitos transitórios de grau 2, alguma irritação oral de grau 1 e epigastralgia que necessitou da administração de inibidor de bomba de H^+ .

Quatro pacientes apresentaram resposta patológica completa (50%), cinco, respostas patológicas parciais e seis (75%), resposta clínica completa. Das respostas patológicas completas, duas eram c-erb-B2 3+.

Quanto aos receptores hormonais, quatro tinham pelo menos o receptor estrogênio positivo e os restantes tinham ambos os receptores negativos, sendo a última paciente triplo-negativa.

RELATO DE CASO

Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos
Marziona F *et al.*

Em cinco pacientes o grau histológico e/ou o nuclear era relativo a tumores de alta agressividade (grau 3). Destes, três tiveram resposta patológica completa e os outros dois, resposta clínica completa.

Discussão

A quimioterapia neoadjuvante, historicamente, foi indicada a pacientes com tumores de mama localmente avançados e inflamatórios, em geral considerados inoperáveis ao diagnóstico⁶.

Estudos mostram que a eficácia da quimioterapia neoadjuvante é semelhante à da quimioterapia adjuvante^{7,8}, desde que haja resposta ao tratamento neoadjuvante, trazendo as pacientes para estádios mais precoces.

Várias são as vantagens do tratamento quimioterápico pré-operatório¹: teste de quimiossensibilidade *in vivo*; tratamento precoce das micrometastases; vasculatura tumoral intacta; cirurgias conservadoras; diminuição do estadiamento; aumento da ressecabilidade da mama. Porém ele também apresenta desvantagens como: demora do tratamento local; possibilidade de causar resistência à quimioterapia; probabilidade de crescimento tumoral; somente estadiamento clínico; possibilidade de se aumentar risco de complicação cirúrgica e/ou radioterápica.

Segundo Valero *et al.*¹, as pacientes que obtiveram resposta patológica completa tiveram uma sobrevida global e livre de doença bem superior às que apresentaram resposta parcial, sendo a presença do comprometimento ganglionar após a quimioterapia o fator prognóstico de maior relevância⁹. Outros fatores também são prognósticos como tamanho do tumor e grau nuclear¹⁰ e a presença de receptores.

Para Guarneri *et al.*¹¹, os tumores que apresentavam receptor hormonal negativo tiveram uma porcentagem de resposta patológica completa maior do que aqueles com os receptores positivos. Contudo, tanto a sobrevida global como a livre de doença foram semelhantes nos dois grupos, sendo sempre um pouco maior no grupo que apresentava receptor hormonal positivo.

Corroborando este estudo, Ring *et al.*¹² mostraram que pacientes com receptores negativos com resposta patológica completa alcançaram uma sobrevida global em cinco anos de 90% contra 52% de resposta patológica parcial, além de serem mais suscetíveis a alcançar respostas patológicas completas.

As pacientes com receptores positivos que apresentaram resposta patológica completa tiveram uma sobrevida global em cinco anos de 93% contra 79% das pacientes que apresentaram resposta patológica parcial, não tendo, portanto, valor prognóstico significativo.

HER-2 positivo é sempre considerado um fator de risco, intermediário ou alto, dependendo da presença de

fatores adversos, tais como ausência de expressão de receptores e até três gânglios comprometidos.

Hayes *et al.*¹³ observaram, recentemente, que a expressão e/ou amplificação de HER-2 por um tumor de mama está associado a um benefício com a adição de um taxane após quimioterapia com antracíclico e um alquilante (A/C), em pacientes com gânglio positivo, independentemente do *status* dos receptores hormonais. Eles também mostram que há pouco ou nenhum benefício proveniente dessa associação em tumores HER-2 negativos, ER positivos e gânglio comprometido.

Em nosso estudo o esquema TAC mostrou ser eficaz tanto em HER 2+ negativo como em HER 2+, e o índice de resposta patológica provavelmente não foi maior porque nos casos 5 e 6 foram administrados somente três ciclos de quimioterapia e ambos eram HER 2+, o que iria corroborar com os achados de Hayes, uma vez que aproximadamente 45% das pacientes HER 2+ apresentam hiperexpressão do gene da topoisomerase IIA, alvo genético dos antracíclicos¹⁴.

Gianni *et al.*¹⁵ utilizaram trastuzumabe neoadjuvante em câncer de mama localmente avançado, ora associando com antracíclico e/ou taxane, ora com os quimioterápicos sem trastuzumabe.

Os autores obtiveram 60% de resposta clínica com o uso de trastuzumabe contra 51,3% sem trastuzumabe e uma média de 40,5% de resposta patológica completa (tumor mais gânglio) contra 21,5% sem trastuzumabe.

O esquema TAC utilizado, apesar do número pequeno de casos, mostrou uma boa resposta mesmo sem o uso de trastuzumabe. Entretanto, ressalta-se que, no estudo de Gianni, foram somente três os ciclos de quimioterapia por grupo.

Avaliando-se o parâmetro receptor hormonal, o esquema TAC apresentou resposta patológica completa tanto em receptor negativo como em positivo. Além disso, o grau histológico/nuclear aparentemente não teve impacto na resposta à quimioterapia.

Fisher *et al.*¹⁶, entretanto, analisando o grau nuclear em pacientes com câncer de mama tratadas exclusivamente com cirurgia e sem comprometimento ganglionar, observaram uma sobrevida em cinco anos de 93% nas pacientes com tumores graus I e II nuclear e de 79% para as com grau III.

Embora a sobrevida tenha sido o principal objetivo dos *clinical trials* randomizados, outras potenciais vantagens têm sido obtidas como índices de resposta, diminuição do estadiamento e cirurgias conservadoras da mama¹⁷.

O esquema TAC utilizado, apesar do número reduzido de pacientes, mostrou um alto índice de resposta e diminuição do estadiamento em 78% das pacientes.

Como os tumores eram muito grandes, somente na última paciente foi realizada uma cirurgia conservadora,

com um resultado estético muito bom e de grande satisfação para uma jovem paciente de 33 anos.

No estudo GEPARTRIO¹⁸, o esquema TAC foi utilizado como quimioterapia primária em 147 pacientes avaliáveis, e os resultados mostraram que após dois ciclos havia 72% de resposta parcial e após seis ciclos havia 54% de respostas clínicas e patológicas completas, porém o estudo foi considerado não tão efetivo como era a expectativa.

Apesar da insatisfação dos autores nesse estudo, os índices observados neste estudo são comparáveis com os deles e mostram a necessidade da realização do maior número possível de ciclos de quimioterapia com esse esquema.

Mano e Awada¹⁷, em revisão de literatura, mostram que as evidências sugerem significativamente que o tempo de duração da quimioterapia primária acarreta melhores índices de resposta e que quatro ciclos de regimes baseados em antracíclicos podem ser uma escolha inadequada em muitos casos. Essa revisão da literatura vai ao encontro dos achados de Marziona *et al.*⁴, em que os resultados obtidos com o esquema de quatro ciclos de AC foram muito ruins.

Essas evidências também mostram que os casos de nºs 5 e 6 poderiam ter alcançado uma resposta patológica completa, uma vez que realizaram somente três ciclos de quimioterapia, e além de tudo eram HER 2+.

Segundo Perez⁵, a tolerabilidade do esquema TAC foi pior do que o FAC com 36,3% de efeitos tóxicos severos não hematológicos contra 26,6% do FAC e 24,7% de neutropenia febril do TAC contra 2,2% do FAC, apesar do uso de antibiótico profilático e de fator de crescimento leucocitário após o primeiro episódio de neutropenia febril.

Neste estudo, como se introduziu o fator de crescimento no dia seguinte à quimioterapia, além do antibiótico profilático, não se obteve nenhuma neutropenia febril, exceção feita ao primeiro ciclo de quimioterapia da paciente nº 2, que no primeiro ciclo não recebeu fator de crescimento.

O mal-estar geral que as pacientes apresentavam após o terceiro dia de quimioterapia era de leve a média intensidade e deve-se, provavelmente, muito mais aos efeitos colaterais do uso da filgrastina, que acarreta sintomas de gripe símile, do que das drogas quimioterápicas.

Apesar dos questionamentos da literatura mundial sobre o uso da quimioterapia primária e sobre o melhor esquema a ser utilizado, a associação de docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida (TAC) mostra ser uma boa estratégia neoadjuvante em câncer de mama localmente avançado, com um grau de resposta clínica e patológica boa, com poucos efeitos colaterais.

Tendo em vista o conhecimento da genética exposto anteriormente, são necessários mais estudos, entre outros sobre a utilização somente de taxane e antracíclico (AT) nas pacientes com tumores HER-2 positivos.

Conclusão

A quimioterapia neoadjuvante é uma arma em potencial para o tratamento do câncer de mama localmente avançado, pois diminui o estadiamento, acarreta resposta patológica completa e permite uma cirurgia mais conservadora.

Os diversos esquemas de quimioterapia existentes ainda não são de todo satisfatórios, porém o esquema TAC mostrou ser efetivo nos parâmetros esperados, além de possuir baixo efeito colateral quando administrado fator de crescimento e antibioticoterapia profilática.

Referências

1. Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer. *The Oncologist*. 1996;1(1_2):8-17.
2. Fracchia AA, Evans JF, Eisenberg BL. Stage III carcinoma of the breast: a detailed analysis. *Ann Surg*. 1980;192:705-10.
3. Nemoto T, Vana J, Bedwanit RN. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*. 1980;45:2917-24.
4. Marziona F, Pinotti M, Gebrim LH, et al. Quimioterapia neoadjuvante com adriamicina e ciclofosfamida em câncer de mama localmente avançado e não metastático. Análise e discussão de 93 casos. Trabalho premiado no 1º Prêmio Lilly – Prática Clínica em Câncer de Mama (2008). Trabalho a ser publicado pela própria indústria farmacêutica.
5. Perez EA. TAC – A new standard in adjuvant therapy for breast cancer? *NEJM*. 2005;352(22):2346-8.
6. Kaufman M, Von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer review and recommendations. *J Clin Oncol*. 2003;21:2600-8.
7. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:2672:85.
8. Van der Hage JA, Van der Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19:4224-37.
9. McCready DR, Hortobagyi GN, Kaw SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastasis after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg*. 1989;124:21-5.
10. Abu-Farsakh H, Sneige N, Atkinson EN, et al. Pathologic response of tumor to preoperative chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Breast J*. 1995;1(1):96-101.
11. Guarneri V, Broglio K, Kaw SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and others factors. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1037-44.
12. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Estrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *BJC*. 2004;91:2012-17.
13. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 and response to paclitaxel in node positive breast cancer. *NEJM*. 2007;357(15):1496-506.
14. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions a predictive

RELATO DE CASO

Quimioterapia neoadjuvante com o esquema TAC em câncer de mama localmente avançado. Apresentação e discussão de nove casos

Marziona F *et al.*

- markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7483-90.
15. Gianni L, Semiglazov V, Manikhas GM, et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumor and safety analysis. ASCO Annual Meeting 2007 (Abstract 532).
 16. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, et al. Relative worth of estrogen or progesterone receptors and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from BSABP protocol B-06. *J Clin Oncol.* 1988;6:1076-87.
 17. Mano MS, Awada A. Primary chemotherapy for breast cancer – the evidence and the future. *Ann Oncol.* 2004;15:1161-71.
 18. Von Minckwitz G, Raab G, Blohmer JU, et al. Primary chemotherapy adapted on in-vivo-chemo sensitivity in patients with primary breast cancer. The pilot GEPARTRIO study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:22 (Abstract 85).