

# Quimioterapia em câncer de mama

## *Chemotherapy for breast cancer*

Laura Testa<sup>1</sup>, Max S. Mano<sup>2</sup>

### Descritores

Quimioterapia  
Neoplasias da mama  
Perfil molecular

### Keywords

Drug therapy  
Breast neoplasms  
Molecular profile

### RESUMO

Em 2010, um milhão e meio de mulheres receberão o diagnóstico de câncer de mama no mundo, sendo 49.000 no Brasil. O câncer de mama é uma área em constante evolução, exigindo, tanto da parte de mastologistas quanto dos oncologistas, rápida adaptação aos novos conceitos. Sabe-se que o câncer de mama não é uma doença única e, portanto, seu tratamento deve ser individualizado. A quimioterapia é uma parte importante do tratamento desta doença e tem evoluído recentemente, juntamente com a cirurgia, hormonioterapia, radioterapia e outros tratamentos de suporte, fazendo com que a mortalidade por esta doença continue a diminuir. Baseado em dados dos estudos de perfil molecular, é possível que mais de 50% das pacientes recebam quimioterapia adjuvante desnecessariamente. Revisa-se aqui o papel dos novos testes de perfil molecular disponíveis e o estado atual do uso de quimioterapia no câncer de mama. Nesta revisão, é dado especial enfoque ao tratamento adjuvante e neoadjuvante, sendo descritas algumas particularidades como o tratamento das pacientes idosas, da doença HER-2 positiva e da doença metastática.

### ABSTRACT

*In 2010, one and a half million women will be diagnosed with breast cancer worldwide, and 49,000 in Brazil. Breast cancer is a constantly evolving area requiring from Mastologists and Oncologists a fast adaptation to new concepts. Furthermore, breast cancer does not consist of a single entity, therefore, it requires individualized treatment approaches. Chemotherapy is an important treatment modality, and it has been a rapidly evolving area that has been contributing to the decreasing breast cancer mortality observed in recent years, along with surgery, hormone therapy, radiotherapy, and other supportive treatments. Based on data from molecular profiling studies, more than 50% of the patients may be receiving unnecessary adjuvant chemotherapy. We aim to review the role of new molecular profiling tests and the current state of art in chemotherapy treatment for breast cancer. We also address the important issue of chemotherapy treatment in elderly patients, and the management of HER-2 positive and metastatic disease.*

Trabalho realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da Universidade de São Paulo (USP) – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Médica Residente em Oncologia Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo da USP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor-Assistente da Disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina da USP; Médico Oncologista do Hospital Sírio Libanês – São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Max S. Mano – ICESP – Secretaria da Oncologia Clínica – 5º andar – Avenida Doutor Arnaldo, 251 – CEP: 01246-000 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 3893-2686/ Fax: 3893-2690 – E-mail: max.mano@gmail.com

**Recebido em:** 02/06/2010. **Aceito em:** 29/11/2010.

## Introdução

O câncer de mama (CM) é uma doença altamente quimio-sensível, embora os vários subtipos não respondam de maneira idêntica ao tratamento citotóxico. Sabe-se, atualmente, por exemplo, que os tumores lobulares, os bem diferenciados e de baixo grau histológico, aqueles com perfil molecular e/ou imunoistoquímico (IHQ) 'luminal A' (ou seja, ricos em receptores hormonais e pouco proliferativos), derivam pouco ou mesmo nenhum benefício da administração de quimioterapia (QT) adjuvante, sendo praticamente todo o benefício proveniente da hormonioterapia. Foi revisada a literatura disponível, buscando tanto em trabalhos publicados e indexados pelo PubMed quanto em resumos e apresentações em congressos renomados como o American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting e o San Antonio Breast Cancer Symposium.

## Importância do perfil molecular

A partir do início da década, a classificação molecular do CM afetou de maneira dramática o entendimento da doença, assim como seu manejo. Atualmente, fica impossível se falar de QT adjuvante sem levar em conta sua classificação molecular<sup>1</sup>, assim como certos testes genômicos (Tabela 1) e outros biomarcadores que têm se mostrado cada vez mais capazes de prever o efeito do tratamento quimioterápico adjuvante<sup>2,3</sup>. Tais testes poderão, num futuro próximo, fazer parte dos diversos exames essenciais na avaliação de uma paciente com CM ou mesmo determinar a indicação ou não de QT, ao invés dos fatores clínico-patológicos clássicos como ocorre atualmente. Existe, aliás, crescente consenso que um alto risco de recorrência não seja por si uma indicação de QT adjuvante se, por exemplo, o perfil molecular ou IHQ do tumor indicar ausência de efeito relevante do tratamento citotóxico em termos de redução de risco de recorrência e/ou óbito.

Assim, caminha-se para uma avaliação mais complexa, cada vez menos baseada em fatores morfológicos e mais baseada no perfil biológico do tumor. Por exemplo, com dados atuais, mais detalhados do que os fornecidos pela metanálise, é possível concluir que o risco de recorrência de um pequeno tumor T1N0 triplo negativo ou HER-2 positivo é tão grande quanto senão maior que o de uma paciente com doença N1,

mas de perfil biológico mais favorável<sup>4</sup>. Além disso, tem-se hoje um conhecimento mais completo da história natural da doença, o que pode ser de certo auxílio na tomada de decisões: tumores HER-2 positivos e triplos negativos têm alto índice de recorrência nos primeiros três a quatro anos, com raras recidivas tardias, enquanto um tumor com perfil Luminal A tem risco de recorrência precoce pequeno, mas que persiste bem além de cinco anos. Os tumores com perfil Luminal B têm um comportamento mais imprevisível, intermediário entre estes<sup>5</sup>.

Embora a classificação molecular (expressão gênica por *microarray*) seja atualmente o padrão-ouro, vários estudos têm mostrado uma boa correlação entre o perfil IHQ e o molecular (correspondência em aproximadamente 75% dos casos<sup>6</sup>), sendo a IHQ um método mais custo-efetivo e amplamente disponível mesmo fora de laboratórios de referência. Por esta razão, marcadores de proliferação celular como o Ki-67 têm ganhado importância crescente na avaliação do CM<sup>2</sup> (por exemplo, uma porcentagem de mais de 13 a 15% de células positivas parece indicar de maneira relativamente confiável um perfil luminal B)<sup>6</sup>.

## Valor prognóstico e preditivo do perfil molecular

Embora o Oncotype Dx<sup>®</sup> seja de longe o mais popular em nosso meio, outros testes genômicos (assinaturas multigenes) com resultados ao menos comparáveis estão comercialmente disponíveis e são relativamente populares em outros países (Tabela 1). Estes têm em comum a capacidade de avaliar, com alta precisão, o prognóstico da doença, que, aliás, por si próprio, é de interesse relativamente limitado para a paciente, se nada puder ser feito para modificá-lo. Na verdade, o grande interesse destes testes é sua capacidade em prever o impacto da QT adjuvante, e ao menos dois destes testes (Oncotype<sup>®</sup> e MammaPrint<sup>®</sup>) estão validados para esse tipo de avaliação<sup>7-9</sup>, embora ainda de maneira retrospectiva.

No desenvolvimento do Oncotype Dx<sup>®</sup>, por exemplo, os dois estudos de validação mostraram resultados divergentes quanto ao impacto da QT adjuvante nos casos de escore intermediário<sup>7,8</sup>, razão pela qual o impacto da QT neste grupo está sendo investigado de maneira prospectiva pelo estudo TAILORx<sup>10</sup>. Já para o MammaPrint<sup>®</sup>, a principal questão (investigada prospectivamente no estudo MINDACT)<sup>11</sup> é o papel

**Tabela 1.** Testes genômicos atualmente comercializados

Teste	Tecnologia	Amostras	Validação prospectiva
MammaPrint <sup>®</sup> : 70-gene Amsterdam	DNA <i>microarray</i>	Congelado	Em curso: MINDACT
Oncotype Dx <sup>®</sup> : 21-gene recurrence score	RT-PCR	Parafina	Em curso: TAILOR-X
MapQuant DX <sup>®</sup> : Genomic Grade Index	DNA <i>microarray</i>	Congelado	Não
Theros <sup>®</sup> : HOXB13/IL17R + GGI	RT-PCR	Parafina	Não

da QT nos casos de discordância em entre risco genômico e clínico-patológico.

Portanto, não deve-se abusar da utilização destes testes, até porque em caso de discordância com os fatores clínico-patológicos clássicos, pode ficar bastante difícil tomar uma decisão terapêutica. Até a data de finalização deste capítulo, a única indicação para se solicitar um teste genômico é uma incerteza quanto à indicação de uma QT adjuvante, em um caso específico.

Outra questão importante é a utilização de testes mais simples e menos custosos, os quais poderiam ter um poder preditivo semelhante ao dos testes genômicos. Isto já foi demonstrado em ao menos um estudo, no qual um painel de marcadores de IHQ (RE, RP, Ki-67 e HER-2) se mostrou tão eficaz quanto o Oncotype Dx Recurrence Score<sup>12</sup>, sendo esta uma área de intensa investigação atualmente.

## Adjuvant! Online

O *Adjuvant! Online* ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) é atualmente o mais prático, validado e amplamente utilizado sistema de classificação de risco e de predição do efeito do tratamento sistêmico adjuvante no CM, dentre aqueles baseados em fatores clínico-patológicos.

Em termos populacionais, e especialmente no que diz respeito à mortalidade, o teste fornece informações prognósticas e preditivas relativamente confiáveis, tendo utilidade educativa, para a confecção de diretrizes e consensos de especialistas, assim como em discussões médico-paciente sobre o risco e a necessidade de tratamentos complementares, especialmente a QT.

Dentre as várias limitações do *Adjuvant! Online*, um atributo importante é o fato de levar em conta o risco de óbitos competitivos (por outras causas que não sejam o CM), algo importante tendo em vista o rápido envelhecimento das populações. No entanto, sua utilidade para avaliação do risco real de um paciente individual é relativamente limitada, e este, na opinião dos autores, não deve pesar decisivamente nas decisões terapêuticas.

## Qt adjuvante

A administração de QT adjuvante aumenta a sobrevida e reduz o risco de recorrência em pacientes com CM não-metastático (CMNM). O benefício mais substancial ocorre em pacientes pré-menopáusicas com axila positiva e receptores hormonais negativos (aumento de 11 a 12% da sobrevida global em dez anos). Em pacientes pós-menopáusicas com axila negativa e receptores hormonais positivos, o ganho pode ser de apenas de 2 a 3%. Acima de 70 anos, o efeito da QT é considerado desconhecido pela metanálise<sup>13</sup>, mas estudos recentes sugerem ganhos semelhantes aos descritos em pacientes mais jovens (referir à sessão específica, a seguir).

Os esquemas quimioterápicos mais frequentemente utilizados no tratamento do CMNM são: antraciclina, taxanos, esquemas sem antraciclina e QT dose-densa.

## Antraciclina

Estas resultam em um ganho absoluto de sobrevida de aproximadamente 4% em relação à ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF), independente da idade, situação dos linfonodos axilares e tratamento hormonal<sup>13</sup>. No entanto, no estudo INT-0102, o ganho foi de apenas 1 a 2% em pacientes com axila negativa, sugerindo que o benefício possa ser pequeno em pacientes com menor risco de recorrência<sup>14</sup>.

As desvantagens das antraciclina são o risco de insuficiência cardíaca ( $\pm$  1%) e leucemia não-linfocítica tardia ( $\pm$  0,3 a 1,2%). Em pacientes com risco cardiovascular importante e/ou menor risco de recidiva, um esquema sem antraciclina pode ser do melhor interesse da paciente. Em pacientes com receptores hormonais negativos, AC x 4 foi considerado apenas equivalente a CMF x 6<sup>15</sup>; a superioridade das antraciclina sobre CMF foi mais claramente demonstrada com esquemas de duração mais longa (de seis a oito ciclos)<sup>16</sup>.

## Taxanos

A adição de um taxano ao tratamento com antraciclina parece resultar num ganho absoluto de 3 a 5%, em termos de redução do risco de recidiva e sobrevida, em relação aos esquemas baseados somente em antraciclina<sup>17</sup>. Atualmente, parece que as administrações concomitante ou sequencial sejam igualmente eficazes, porém com menor toxicidade para a forma sequencial<sup>18</sup>. Há também certo interesse na investigação da sequência invertida (taxano  $\rightarrow$  antraciclina), com resultados preliminares interessantes especialmente em neoadjuvância<sup>19</sup>. Infelizmente, não existem atualmente marcadores clínicos ou biológicos confiáveis da eficácia das antraciclina ou dos taxanos.

## Esquemas sem antraciclina

Tais esquemas vêm ganhando popularidade, tanto em doença HER-2 positiva<sup>20</sup>, quanto negativa<sup>21</sup>. O CMF continua sendo uma escolha aceitável e de baixo custo. No entanto, em um estudo randomizado, a combinação de docetaxel e ciclofosfamida (TC) se mostrou superior ao regime AC, ambos administrados por um total de quatro ciclos, tendo o primeiro se tornado bastante popular especialmente para pacientes de risco intermediário e/ou não-candidatas a um tratamento contendo antraciclina<sup>21</sup>. Um estudo do Grupo NSABP (B-46) está comparando TC x 6 a um esquema clássico de antraciclina e taxanos (TAC x 6), e poderá ter grande impacto na prática clínica<sup>22</sup>.

## QT dose-densa

Dois estudos controlados sugerem que a QT dose-densa (administrada a cada duas semanas, com suporte do fator de crescimento) resulte numa redução do risco de recorrência,

mas ambos têm problemas metodológicos sérios<sup>23,24</sup>. Além disso, estes resultados não são corroborados por dois outros estudos<sup>25,26</sup> de forma que, na data atual, a utilidade destes esquemas (relativamente custosos) permanece em investigação clínica.

### Duração do tratamento citotóxico (neo)adjuvante

Sabe-se há muito tempo que o prolongamento da duração do tratamento além de seis a oito ciclos não resulta em benefício adicional<sup>27</sup>. Por outro lado, outros estudos sugerem que durações mais curtas que seis ciclos possam ser prejudiciais, especialmente em casos de alto risco<sup>28</sup>.

### Qt neoadjuvante

Praticamente todos os consensos internacionais ratificam a indicação de QT neoadjuvante em pacientes com tumores localmente avançados<sup>29,30</sup>. A QT neoadjuvante aumenta significativamente as chances de cirurgia conservadora, sem qualquer efeito aparente (adverso ou favorável) sobre o risco de recorrência ou óbito. Sabe-se, atualmente, que o risco de evolução pejorativa durante o tratamento é pequeno (<5%). Respostas patológicas completas são observadas em 10 a 30% e têm sido associadas a um melhor prognóstico<sup>31</sup>.

Pacientes com tumores maiores ou iguais a 2 a 3 cm já podem ser consideradas candidatas a um tratamento neoadjuvante, especialmente se não forem candidatas imediatas a um tratamento conservador. Indicações duvidosas incluem: tumor com perfil Luminal A, multicentricidade ou multifocalidade contraindicando um tratamento conservador e histologia lobular (exceto em raros casos de alto grau histológico). Atualmente, devido ao alto risco inerente ao estágio avançado da doença, além da importância crítica da resposta ao tratamento, preferem-se esquemas combinando antraciclinas e taxanos (Tabela 2).

### Doença her-2 positiva – papel do trastuzumabe

Em seis estudos randomizados<sup>20,32-35</sup>, a utilização do anticorpo monoclonal anti-HER-2 trastuzumabe (TZM) resultou numa redução espetacular (~ 50%) do risco de recorrência, em pacientes com tumores HER-2 positivos. Um efeito significativo sobre a sobrevida está agora se tornando aparente, com um seguimento mais longo, mas será parcialmente prejudicado pelo efeito do *crossover* em alguns dos estudos. Os possíveis esquemas de administração estão ilustrados na Tabela 3, um assunto ainda bastante debatido. A duração recomendada atualmente é de um ano, mas ao menos dois grandes estudos controlados estão investigando durações mais curtas (9 e 24 semanas, respectivamente).

**Tabela 2.** Prós e contras (reais e teóricos) da administração pré-operatória do tratamento

Prós	Comentários
Aumentar a chance de tratamento conservador da mama	O <i>downstaging</i> seguido de cirurgia conservadora pode estar associado a um pequeno aumento do risco de recorrência local
Exposição precoce ao tratamento sistêmico em pacientes com alto risco de disseminação	Os estudos controlados falharam em demonstrar um impacto positivo da QT neoadjuvante nas taxas de recorrência sistêmica (em relação à QT adjuvante)
Melhor avaliação do prognóstico	Ótimas respostas (especialmente pCR) estão associadas a um excelente prognóstico (esta informação é perdida no caso de administração pós-operatória)
Possibilidade de modificação do esquema em caso de evolução pejorativa	A modificação do esquema em não-respondedores não tem mostrado impacto no prognóstico, e só está indicada em caso de franca progressão de doença
Contexto ideal para avaliação de novos esquemas quimioterápicos	Permite avaliação imediata da resposta, contrariamente à administração pós-operatória
Contras	Comentários
Reduz a utilidade do estadiamento anatomopatológico pós-operatório	Pode dificultar a avaliação da necessidade de radioterapia adjuvante, que acaba sendo feita em quase todos os casos de QT neoadjuvante
Risco de progressão da doença durante o tratamento	Parece ocorrer em < 5% dos casos, mas esta taxa foi pouco estudada no nosso meio, no qual os tumores costumam ser mais avançados

PCR: resposta patológica completa.

O efeito secundário mais temido é a cardiomiopatia que, além de não-frequente (< 5%), costuma ser reversível. Quedas assintomáticas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo são mais frequentes (10 a 20%), mas seu significado clínico ainda é pouco conhecido.

Devido ao alto custo do tratamento e aos riscos não-negligenciáveis, recomenda-se a realização do teste para HER-2 somente em laboratórios de referência.

## Papel do bevacizumabe

O Bevacizumabe é um anticorpo anti-VEGF circulante que tem mostrado seu valor em outras patologias no contexto metastático (como no caso do câncer colorretal e câncer de pulmão), mas não na adjuvância<sup>36</sup>. No CM metastático (CMM), há evidência do aumento da taxa de reposta tanto em primeira<sup>37</sup> como em segunda linha<sup>38</sup>, sempre combinado à QT. Infelizmente, nenhum desses estudos mostrou ganho de sobrevida até o momento. No contexto adjuvante, há estudos em andamento<sup>22,39</sup>.

## Pacientes idosas

A metanálise fornece poucas informações quanto ao efeito da QT adjuvante em pacientes idosas, pois estas eram tipicamente excluídas dos estudos mais antigos<sup>13</sup>. Existe crescente consenso

que a idade biológica seja mais relevante que a cronológica. Portanto, deve pesar nas decisões o conhecimento do risco de óbitos por causas outras que CM na população em questão (ou seja, estimativas brasileiras). Neste sentido, o *Adjuvant! Online* pode ser particularmente instrutivo, embora a informação também possa ser buscada diretamente na fonte (registros populacionais e dados da própria metanálise).

O mais importante estudo já realizado sobre o papel da QT adjuvante em pacientes idosas mostrou superioridade da QT clássica (neste estudo, CMF x 6 ou AC x 4) em relação à QT oral (capecitabina)<sup>40</sup>. Assumindo-se que esta não teve efeito adverso no prognóstico, este estudo parece confirmar suspeita geral que pacientes idosas com tumores de perfil desfavorável se beneficiam da QT adjuvante de maneira semelhante a outras mais jovens.

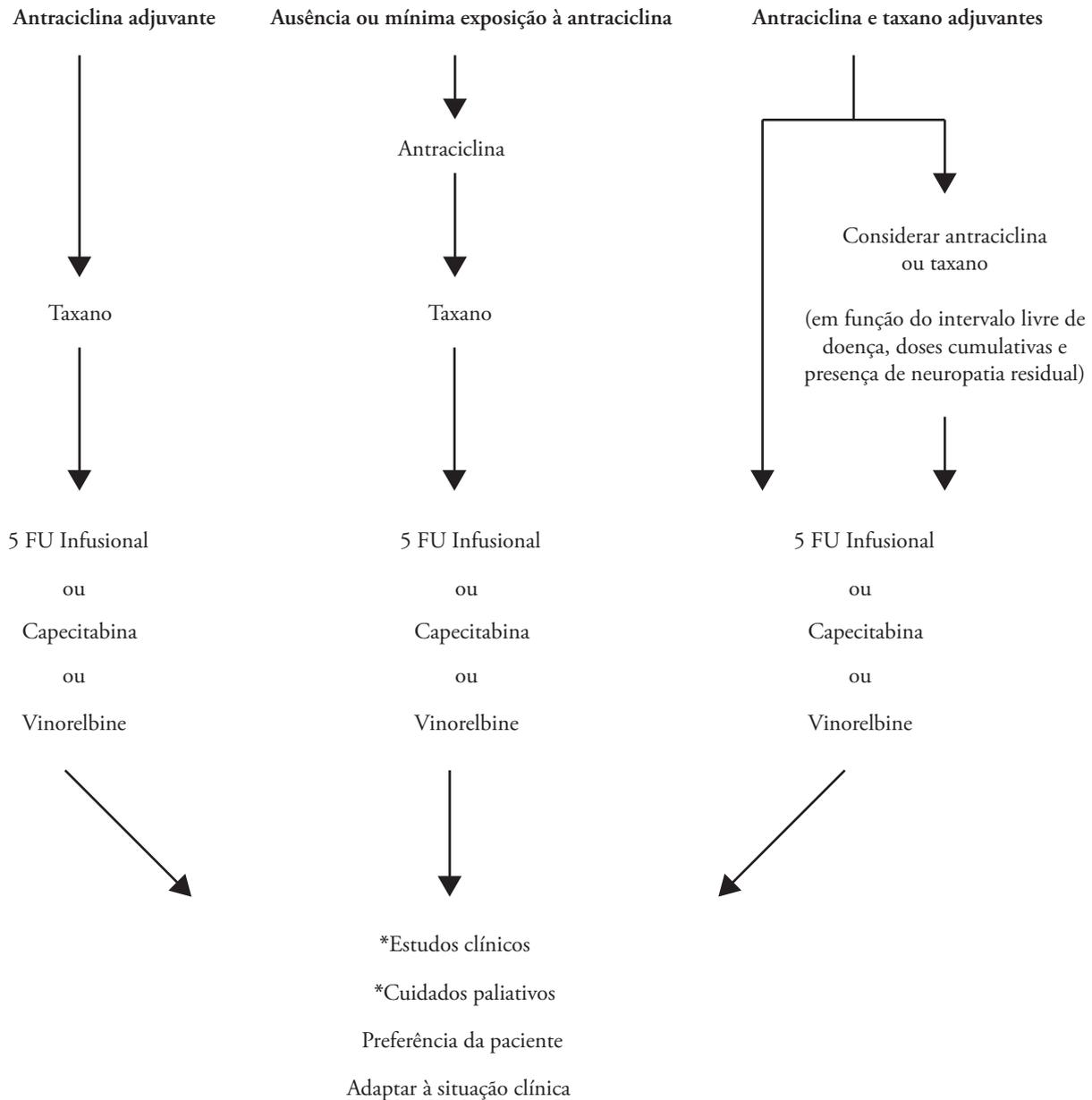
## QT no CMM

O CMM ainda é considerado uma doença incurável, embora a sobrevida das pacientes tenha melhorado bastante nos últimos anos. As razões para esta melhora são principalmente os avanços na área de novos medicamentos quimioterápicos, hormonais e terapias-alvo, mas também, em menor escala, nos tratamentos de suporte.

Como regra geral, o objetivo do tratamento é encontrar um equilíbrio entre a paliação dos sintomas, a qualidade de vida e o prolongamento da sobrevida. A ideia é evoluirmos, ao mesmo tem-

**Tabela 3.** Modo de administração do trastuzumabe em adjuvância

Administração	Comentário
<b>Em esquemas sequenciais: antraciclina → taxanos.</b>	
Iniciar após o término da antraciclina, junto com o taxano	Corroborado por dados recentes do estudo NCCTG N9831
Estudos controlados em neoadjuvância sugerem ser seguro e eficaz o início concomitantemente à antraciclina	Menor experiência clínica com tais esquemas
<b>Em esquemas de antraciclina sem taxanos ou CMF</b>	
Iniciar após o término da QT	Tais esquemas não são os mais indicados para este subtipo de doença
<b>Em esquemas baseados em taxanos, sem antraciclina</b>	
Desde o início da quimioterapia	Ainda persiste alguma dúvida quanto a uma possível pequena inferioridade do braço TCH no estudo BCIRG006 <sup>19</sup> .
<b>Em esquemas sequenciais de taxanos → antraciclina (crescentemente populares em neoadjuvância)</b>	
Parece ser seguro iniciar o trastuzumabe desde o início e continuá-lo durante a administração da antraciclina	A experiência clínica com tais esquemas é bem menor que nos seis estudos de adjuvância
<b>Sem QT (monoterapia ou concomitante à hormonioterapia)</b>	
Não há dados na literatura	Justifica-se somente em casos excepcionais, em paciente com contraindicação à QT



\*Ocasionalmente, pode estar indicado uma QT com combinação de dois quimioterápicos.

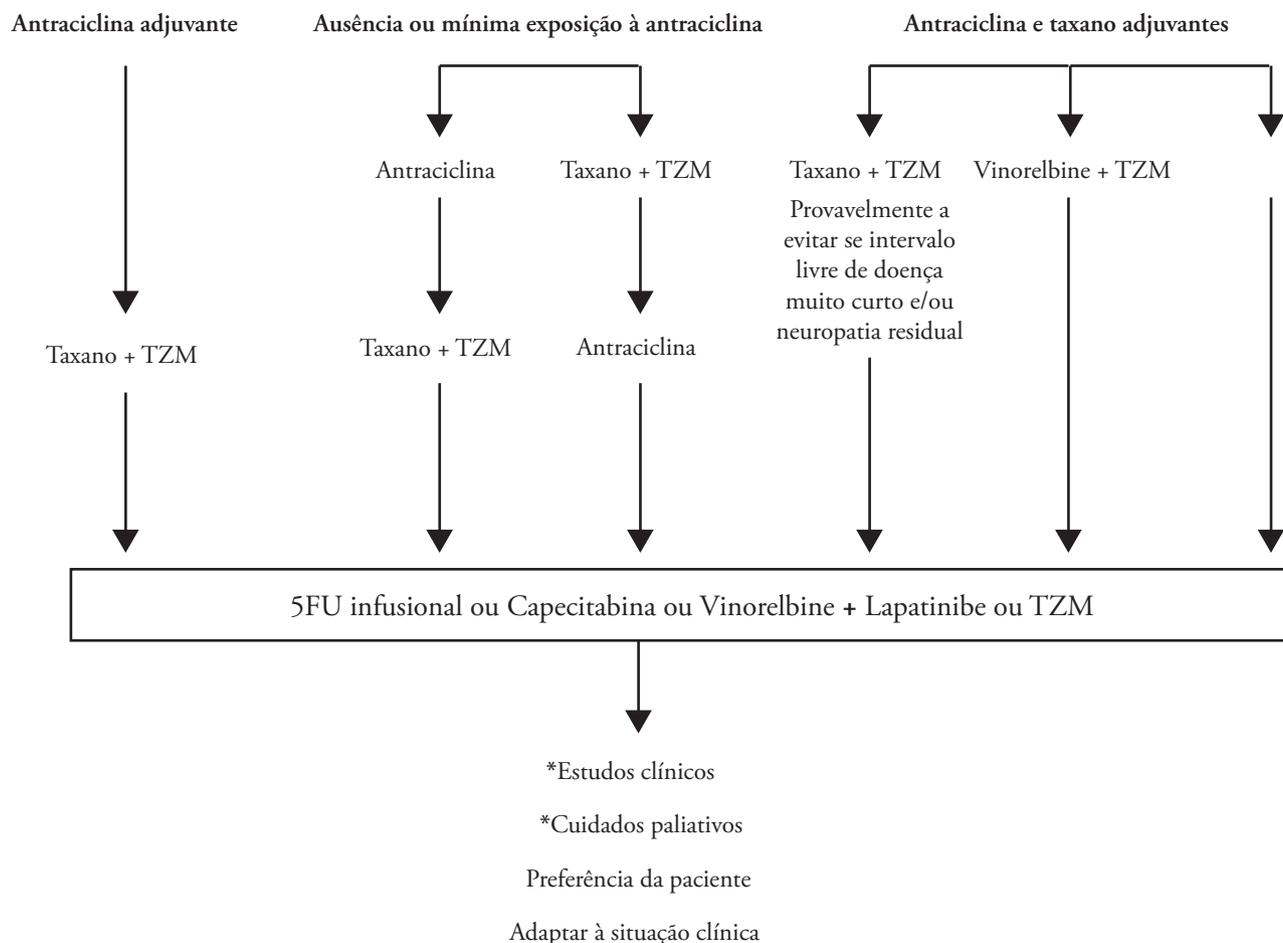
**Figura 1.** Sequência clássica de QT em pacientes HER-2(-) com CMM.

po, para tratamentos cada vez mais eficazes e menos tóxicos. Uma regra geral que deve ser respeitada é a utilização racional das armas terapêuticas, as quais nesta doença são consideradas um recurso limitado. Deve-se, portanto, evitar ‘queimar’ linhas de tratamento até que sua utilização se torne realmente necessária e justificada. Os períodos de pausa no tratamento, por exemplo, devem ser considerados uma regra, ao invés de uma exceção, mas precisam ser sabiamente utilizados.

Outra regra geral é que, em pacientes com doença potencialmente hormônio responsiva, deve-se tentar hormonioterapia antes da QT, e isto independe da idade. Uma exceção a esta

regra é a doença visceral extensa com risco de vida iminente e/ou a presença de sintomas muito marcados, nos quais a utilização inicial de QT pode se justificar. Pacientes com doença óssea extensa, especialmente se sintomática, devem receber bisfosfonatos para palição da dor e redução do risco de eventos esqueléticos, concomitantemente a hormônio ou quimioterapia. Não há justificativa para se utilizar hormônio e QT concomitantemente, e isto pode ser inclusive prejudicial.

Os fluxogramas de tratamento por QT no CMM estão ilustrados nas Figuras 1 e 2, embora isto deva ser considerado somente uma orientação geral e não uma regra.



CMM: CM metastático; TZM: Trastuzumabe. \*Ocasionalmente, pode estar indicado uma QT com combinação de dois quimioterápicos.

**Figura 2.** Recomendações para o manejo de pacientes HER-2(+++) com CMM.

## Conclusão

O tratamento do CM é uma área em constante evolução. Baseado em dados dos estudos de perfil molecular do CM, é possível que mais de 50% das pacientes recebem QT adjuvante desnecessariamente. É provável que estes testes se tornem um grande auxílio na evolução para uma prática mais personalizada da Oncologia, auxiliando também a redução dos custos para a sociedade, apesar do elevado preço do teste. Ao mesmo tempo, segue a busca por testes simplificados, com valor prognóstico e preditivo semelhante ao dos testes genômicos, com ênfase em painéis de testes imunoistoquímicos.

Em termos de tratamento, a tendência para os próximos anos é uma evolução natural para tratamentos citotóxicos com um perfil de segurança mais favorável, assim como a integração progressiva de novas terapias-alvo quiçá a substituição total dos tratamentos citotóxicos.

## Referências

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
2. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504-13.
3. Harbeck N, et al. Final 10-year analysis of prospective multi-center Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative brZeast cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009; 27(15S):511-.
4. De Boer R, A. Chan. Clinical outcomes of patients with T1N0 breast cancers: how important are biological risk factors? In: San Antonio Breast Cancer Symposium. 2008: San Antonio, TX, USA.
5. Kennecke H, et al. The pattern of metastatic spread among breast cancer sub-types. In: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2008. San Antonio, TX, USA.

6. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):736-50.
7. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3726-34.
8. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):55-65.
9. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, van de Vijver MJ, et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol.* 2010;21(4):717-22.
10. Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial).
11. MINDACT (Microarray In Node-negative Disease May Avoid Chemotherapy): A Prospective, Randomized Study Comparing the 70-Gene Signature With the Common Clinical-Pathological Criteria in Selecting Patients for Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer With 0 to 3 Positive Nodes.
12. Cuzick J, et al. Prognostic Value of a Combined ER, PgR, Ki67, HER2 Immunohistochemical (IHC4) Score and Comparison with the GHI Recurrence Score - Results from TransATAC. In: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2009: San Antonio, TX, USA.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365(9472):1687-717.
14. Hutchins LF, Green SJ, Ravdin PM, Lew D, Martino S, Abeloff M, et al. Randomized, Controlled Trial of Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil With and Without Tamoxifen for High-Risk, Node-Negative Breast Cancer: Treatment Results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8313-21.
15. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol.* 1990;8(9):1483-96.
16. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, Shepherd LE, Tu D, Paul N; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women With Node-Positive Breast Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5166-70.
17. De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):44-53.
18. Eiermann W, et al. BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. In: San Antonio Breast Cancer Symposium. 2009: San Antonio, TX, USA.
19. Earl HM, Vallier A, Hiller L, Fenwick N, Iddawela M, Hughes-Davies L, et al. Neo-tAnGo: A neoadjuvant randomized phase III trial of epirubicin/cyclophosphamide and paclitaxel {+/-} gemcitabine in the treatment of women with high-risk early breast cancer (EBC): First report of the primary endpoint, pathological complete response (pCR). *J Clin Oncol.* 2009;27(15S):522.
20. Slamon D, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (ACT) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (ACTH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. In: San Antonio Breast Cancer Symposium. 2009: San Antonio, TX, USA.
21. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1177-83.
22. A Phase III Clinical Trial Comparing the Combination of TC Plus Bevacizumab to TC Alone and to TAC for Women With Node-Positive or High-Risk Node-Negative, HER2-Negative Breast Cancer (NSABP B-46-I/07132). [cited; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887536>.
23. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1431-9.
24. 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.
25. Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, et al. Final Results of a Randomized Phase III Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil With a Dose-Intensified Epirubicin and Cyclophosphamide + Filgrastim as Neoadjuvant Treatment in Locally Advanced Breast Cancer: An EORTC-NCIC-SAKK Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(5):843-50.
26. Burnell MJ, Levine MN, Chapman JA, Bramwell V, Vandenberg HI, Chalchal HI, et al. A phase III adjuvant trial of sequenced EC + filgrastim + epoetin-alpha followed by paclitaxel compared to sequenced AC followed by paclitaxel compared to CEF in women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer (NCIC CTG MA.21). *J Clin Oncol.* 2007;25(18 Suppl):550.
27. Tancini G, Bonadonna G, Valagussa P, Marchini S, Veronesi U. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. *J Clin Oncol.* 1983;1(1):2-10.
28. Fumoleau P, Kerbrat P, Romestaing P, Fargeot P, Brémond A, Namer M, et al. Randomized Trial Comparing Six Versus Three Cycles of Epirubicin-Based Adjuvant Chemotherapy in Premenopausal, Node-Positive Breast Cancer Patients: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):298-305.
29. Buchholz TA, Lehman CD, Harris JR, Pockaj BA, Khouri N, Hylton NF, et al. Statement of the Science Concerning Locoregional Treat-

- ments After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: A National Cancer Institute Conference. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):791-7.
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) Breast Cancer V.2.2010. [cited; Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf).
  31. 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.
  32. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.
  33. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1659-72.
  34. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T, Kokko R, Asola R, et al. Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(8):809-20.
  35. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Romieu G, Bourgeois H, et al. Trastuzumab for Patients With Axillary-Node-Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6129-34.
  36. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSA ety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER-2 negative metastatic breast cancer. In: San Antonio Breast Cancer Symposium. 2009: San Antonio, TX, USA.
  39. An Open Label 2-arm Study to Evaluate the Impact of Adjuvant Bevacizumab on Invasive Disease Free Survival in Triple Negative Breast Cancer (BEATRICE Study). [cited; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528567>.
  40. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(20):2055-65.