

Uma nova plataforma terapêutica para o câncer de mama: a evolução do tratamento sistêmico neoadjuvante

A new therapeutic platform for treating breast cancer: the evolution of systemic neoadjuvant treatment

Mario Casales Schorr¹, Jose Luiz Pedrini², Andrei Gustavo Reginatto³

Descritores

Tratamento neoadjuvante
Endocrinoterapia
Quimioterapia
Câncer de mama

Keywords

Neoadjuvant therapy
Endocrinotherapy
Chemotherapy
Breast neoplasms

RESUMO

O tratamento neoadjuvante do câncer de mama consiste no uso de diferentes modalidades terapêuticas prévias à remoção cirúrgica da doença. Tem sido aceito como uma opção para pacientes com doença não metastática, porque pode converter tumores inoperáveis em operáveis e aumentar os índices de cirurgias conservadoras, com os mesmos resultados oncológicos em longo prazo do tratamento adjuvante. A estratégia neoadjuvante está sendo cada vez mais aceita como uma plataforma de pesquisa, em que os efeitos biológicos dos agentes antitumorais podem ser avaliados, os biomarcadores preditivos e os prognósticos podem ser identificados e o desenvolvimento de terapias-alvo pode ser acelerado. Desfechos alternativos que podem predizer resultado clínico em longo prazo e estão disponíveis precocemente, como a resposta patológica completa, oferecem oportunidades únicas para a imediata avaliação dos agentes antitumorais. Além disso, esforços para determinar o perfil molecular da doença residual pós-tratamento neoadjuvante podem levar a uma terapia personalizada do câncer de mama em pacientes com doença de alto risco em estágio inicial.

ABSTRACT

Neoadjuvant therapy of breast cancer is related to the use of different treatment modalities prior to surgical removal of the disease. It has been accepted as an option for patients with nonmetastatic disease, because it renders inoperable tumors operable and increases the rates of breast-conserving surgery, while achieving the same long-term clinical outcomes as the adjuvant setting. The neoadjuvant strategy is being increasingly accepted as a research platform, where the biologic effects of anticancer agents can be evaluated, prognostic and predictive biomarkers can be identified, and the development of targeted agents can be accelerated. Surrogate endpoints that can predict long-term clinical outcome and are evaluable early on, such as the pathologic complete response, offer unique opportunities for prompt assessment of anticancer agents. Moreover, efforts for molecular profiling of the post-neoadjuvant residual disease may lead to a personalized therapy for breast cancer patients with early-stage high-risk disease.

Trabalho realizado no Hospital Ernesto Dornelles – Porto Alegre (RS), Brasil.

¹Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA); Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM); Serviço de Residência Médica em Mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre; Serviço de Mastologia do Hospital Ernesto Dornelles de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Patologia Experimental da UFCSPA; SBM; Serviço de Mastologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

³Hospital Femina de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Mario Casales Schorr – Av. Ipiranga, 1801 - Azenha – CEP 90160-093 – Porto Alegre (RS), Brasil –

E-mail: marioschorr@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 15/05/2015. **Aceito em:** 16/05/2015

Introdução

O tratamento neoadjuvante do câncer de mama é definido como qualquer terapia prescrita antes do tratamento cirúrgico, sendo considerado uma terapia de indução, e inclui a quimioterapia (QT), a hormonioterapia (HT) e o bloqueio da via fator de crescimento epidérmico tipo 2 (HER-2) com anticorpos. A neoadjuvância superou a sua tradicional indicação em pacientes não metastáticos com tumores inoperáveis. Tem sido cada vez mais valorizada como estratégia terapêutica e também na avaliação da atividade antitumoral *in vivo*, tanto da terapia padrão quanto de drogas investigacionais, processo que impulsiona a personalização do tratamento.

As diferentes modalidades de tratamento são cada vez mais vistas como uma plataforma de pesquisa, em que os efeitos biológicos dos agentes podem ser delimitados rapidamente, são identificados biomarcadores preditivos e prognósticos e é acelerado o desenvolvimento de terapias-alvo. Desfechos que podem prever o resultado clínico em longo prazo, como a resposta patológica completa (RPC), estão disponíveis precocemente. Os esforços para a determinação do perfil molecular da doença residual podem levar a uma terapia personalizada em pacientes com câncer de mama de alto risco em estágio inicial. Em particular, a disponibilidade de tecido tumoral antes, durante e após o tratamento possibilita elucidar os mecanismos de adaptação das células tumorais à pressão seletiva da neoadjuvância e seus mecanismos de resistência e sensibilidade às drogas.

A seguir são comentados os avanços específicos de cada modalidade terapêutica, analisando a evolução do racional teórico e os estudos que foram determinantes para a sedimentação dessas novas estratégias. A Figura 1 mostra o desenvolvimento da terapia neoadjuvante para o câncer de mama.

Quimioterapia, hormonioterapia e bloqueio fator de crescimento epidérmico tipo 2 neoadjuvante

O tratamento neoadjuvante com antraciclina foi comparado aos mesmos regimes na adjuvância em ensaios clínicos randomizados. O estudo *The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP B-18) resultou em mais lumpectomias no braço neoadjuvante, sem diferenças na sobrevida global (SG) e na sobrevida livre de doença (SLD), com a RPC associada a um desfecho clínico superior, apesar de ser associada a um maior risco de recorrência local/regional¹. Outro passo importante foi a adição de taxanos aos antracíclicos. O estudo NSABP B-27 não encontrou diferenças em relação à SLD, mas o docetaxel aumentou a resposta clínica e a RPC².

Esforços para incorporar outros agentes não obtiveram sucesso até agora. Metanálise que avaliou a adição de capecitabina não demonstrou benefício em relação à RPC ou aumento de cirurgias conservadoras³. O estudo Neo-tAnGo também

falhou em mostrar aumento na RPC com a gencitabina associada a antraciclina/taxano⁴. Esses resultados indicam que os regimes com antraciclina/taxanos são o padrão-ouro em QT neoadjuvante.

A HT neoadjuvante surgiu de estudos retrospectivos em idosas com câncer de mama que receberam tamoxifeno (TMX) como tratamento primário. Posteriormente, comparou-se o TMX com os inibidores da aromatase (IAs). Eiermann et al. mostraram a maior resposta objetiva e de cirurgias conservadoras com o letrozol em pós-menopáusicas receptores hormonais positivos (RH+) HER-2⁵.

O estudo *The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined With Tamoxifen trial* (IMPACT) randomizou pós-menopáusicas RH+ para receber TMX, letrozol, ou a combinação de ambos⁶. O ensaio *The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen* (PROACT) randomizou pacientes RH+ para receber anastrozol ou TMX, com ou sem QT, antes da cirurgia⁷. Ambos mostraram maior resposta do anastrozol, sem alcançar significância estatística.

A amplificação e/ou superexpressão do gene HER-2 é observada em 20% dos casos de câncer de mama e associada a um pior prognóstico. O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao HER-2, com atividade na adjuvância e na doença metastática. Na neoadjuvância, diversos estudos avaliaram o trastuzumabe associado a diferentes QT. A principal conclusão foi de que o trastuzumabe associado à QT mostrou uma promissora atividade antitumoral, com aumento da RPC. No estudo NeOAdjuvant Herceptin (NOAH), o trastuzumabe+QT aumentou tanto a SLD quanto a RPC⁸. O *The American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z1041 comparou o uso concomitante e sequencial do trastuzumab com as antraciclina na adjuvância. Apesar de a RPC ser semelhante, a toxicidade (neutropenia, fadiga e queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo) foi maior no braço de administração concomitante de QT e trastuzumab⁹.

O duplo bloqueio fator de crescimento epidérmico tipo 2 neoadjuvante

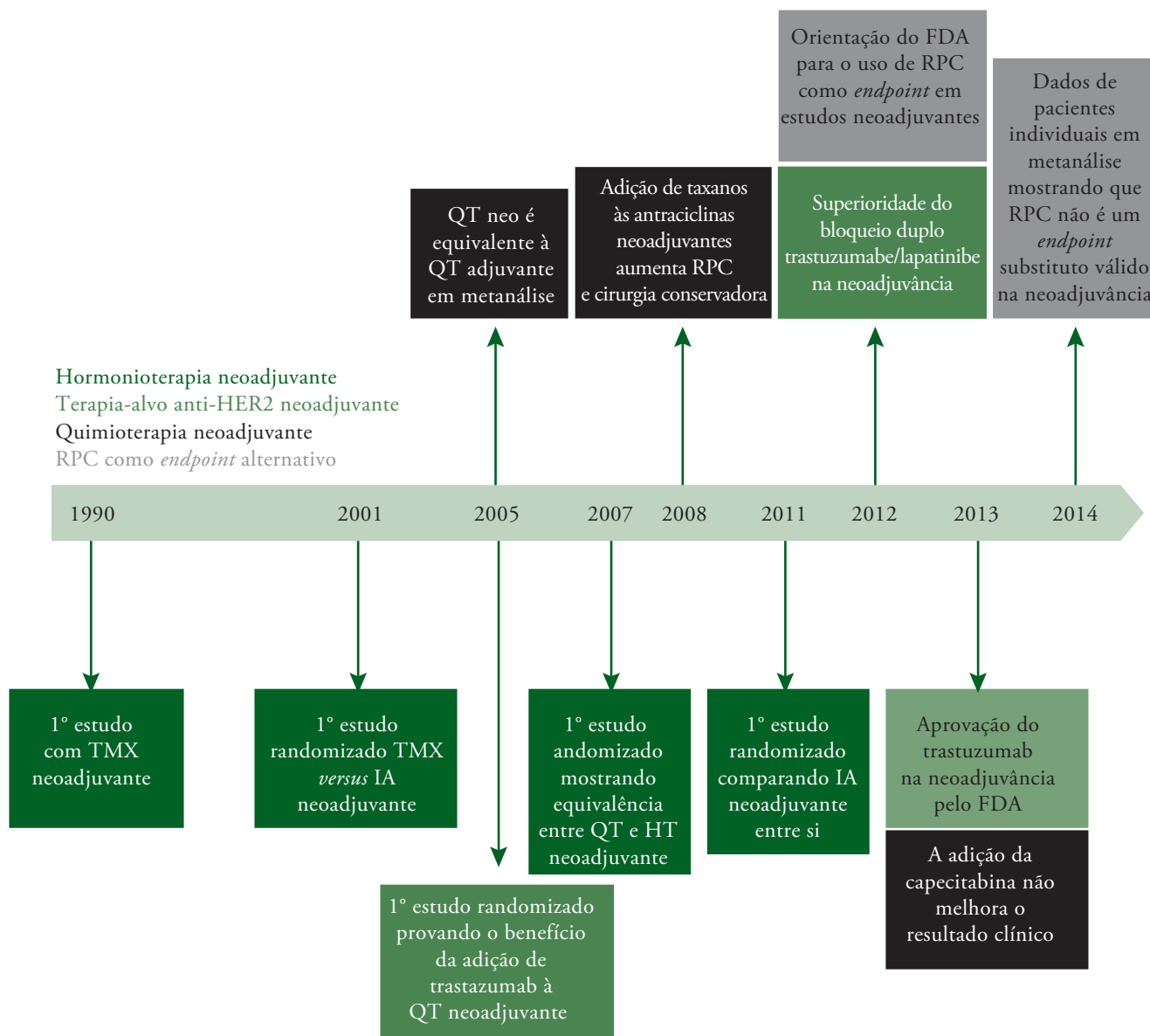
Apesar da atividade antitumoral do trastuzumabe combinado à QT, a resistência permanece como uma importante questão. Portanto, outras opções terapêuticas são necessárias. Uma abordagem promissora é o bloqueio duplo, em que agentes contra diferentes alvos HER-2 e com mecanismos de ação complementares são combinados. O trastuzumabe constituiu-se no pilar do bloqueio duplo e mostrou uma inibição tumoral mais potente na doença metastática, quando combinado com o lapatinibe (inibidor reversível do receptor do fator de crescimento epidérmico) e com o pertuzumabe (anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a dimerização do HER-2 com outros receptores da família HER).

Na neoadjuvância, os estudos Neo-ALTTO, CHER-LOB, TBCRC006 e NSABP-B41 avaliaram o trastuzumabe mais

lapatinibe, enquanto o NeoSphere e o TRYPHAENA abordaram trastuzumabe com pertuzumabe. As conclusões são de que os bloqueios duplos resultam em maior RPC e podem ser combinados com segurança à QT. Houve maior RPC com o bloqueio duplo no subgrupo HER-2+ RH-. Além disso, há um subgrupo HER-2 que alcança RPC com o bloqueio duplo sem a adição de QT, o que indica que essa subpopulação poderia ser poupada da QT. O trastuzumabe, o pertuzumabe e o lapatinibe foram igualmente efetivos, quando combinados à QT e aos agentes únicos anti-HER-2¹⁰⁻¹⁵.

Outros agentes contra alvos moleculares na neoadjuvância

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o fator de crescimento vascular endotelial A, um importante fator pró-angiogênico. Esse agente tem sido avaliado na neoadjuvância em todos os subtipos de câncer de mama, em combinação com vários regimes de QT, trastuzumabe e terapia endócrina, mostrando potente atividade antitumoral e toxicidades manejáveis. Recentemente, dois grandes estudos avaliaram o bevacizumabe em tumores HER-2-. Bear et al. incluíram pacientes



HER-2: fator de crescimento epidérmico tipo 2; RPC: resposta patológica completa; TMX: tamoxifeno; QT: quimioterapia; HT: hormonioterapia; FDA: *USA Food and Drug Administration*; RPC: resposta patológica completa; IA: inibidor da aromatase.

Figura 1. Estudos pivotais no desenvolvimento do tratamento neoadjuvante para o câncer de mama

para receber docetaxel±capecitabina ou ±gemcitabina, seguido de doxorubicina+ciclofosfamida, com ou sem bevacizumabe. O bevacizumabe aumentou a RPC, especialmente no subgrupo RH+, mas com maiores índices de hipertensão, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, síndrome mão-pé e mucosite¹⁶. Von Minckwitz et al. avaliaram epirrubicina e ciclofosfamida seguido de docetaxel com ou sem bevacizumabe concomitante. O bevacizumabe aumentou a RPC, mas, contrariamente aos resultados de Bear, seus benefícios foram vistos apenas no subgrupo RH- e houve aumento de eventos adversos graus 3 e 4 (neutropenia febril, mucosite, síndrome mão-pé, infecção e hipertensão)¹⁷.

A via de sinalização PI3K/AKT/mTOR representa um sistema-chave para a transdução de sinalização, com evidências de que seja mediadora da resistência tanto à HT quanto ao bloqueio HER. Dos agentes em desenvolvimento, o mais avançado é o everolimus, aprovado pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) para casos metastáticos refratários à HT. Resultados preliminares do estudo RAD2222 neoadjuvante em pós-menopáusicas RH+ que receberam quatro meses de letrozol com everolimus ou placebo mostraram que o everolimus teve maior resposta global e atividade antiproliferativa¹⁸. Atualmente, existem estudos neoadjuvantes em andamento com os três maiores subtipos tumorais (luminal, triplo-negativo e HER-2+).

Endpoints alternativos na neoadjuvância

O tratamento neoadjuvante oportuniza uma rápida avaliação da eficácia dos agentes antitumorais com alguns *endpoints* em curto prazo correlacionados com resultado clínico em longo prazo. O FDA lançou um projeto com recomendações relativas à aprovação de novos agentes para o câncer de mama de alto risco, com base em um *endpoint* alternativo, a RPC. Esse guia foi o resultado de evidências que demonstraram a associação muito próxima entre RPC e resultados clínicos favoráveis no câncer de mama inicial.

Todavia, alguns estudos falharam em mostrar que a RPC prediz o resultado clínico em longo prazo. Essa discrepância pode ser explicada por limitações metodológicas associadas às diferentes definições de RPC. Em metanálise que incluiu estudos neoadjuvantes, a RPC (definida por ypT0 ypN0 ou como ypT0/Tis ypN0) foi a mais fortemente associada ao aumento de SG e SLD, principalmente entre pacientes com subtipos agressivos (triplo-negativo e HER-2+/RH-). Entretanto, a associação entre RPC, SG e SLD foi considerada fraca, sendo contestada a validação da RPC como marcador de aumento de SG e SLD¹⁹.

Os índices do Ki67 durante o tratamento foram identificados como um potencial biomarcador prognóstico, pois há associação entre os altos níveis de expressão do Ki67 após 2 semanas da HT neoadjuvante e a pior SLD. O estudo P24 randomizou pós-menopáusicas RH+ para receber letrozol ou TMX neoadjuvante. Os fatores patológicos pós-tratamento Ki67, tamanho

tumoral patológico, *status* nodal e *status* do receptor de estrogênio (escore Allred) foram incorporados a um escore prognóstico chamado *Preoperative Endocrine Prognostic Index* (PEPI), usado como preditor do resultado clínico²⁰.

Estudos neoadjuvantes como ferramenta de pesquisa clínica

Com a rápida expansão do arsenal de drogas-alvo experimentais, novos delineamentos são necessários para determinar o sucesso de seu desenvolvimento clínico. A avaliação *in vivo* dos componentes associados às biópsias tumorais seriadas transforma os ensaios neoadjuvantes em uma ferramenta promissora para a identificação de novos marcadores preditivos. Foi recentemente demonstrado que mutações no gene GATA3 tumoral predizem a sensibilidade à HT neoadjuvante com IA, e a avaliação histológica tumoral durante o tratamento identificou o Ki67 como mediador de resistência endócrina²¹. Já a menor expressão do *dual specificity protein phosphatase 4* (DUSP4), um regulador negativo dos sinais extracelulares, foi identificada como um mediador de resistência à QT neoadjuvante em tumores triplo-negativos²².

Outra possibilidade de pesquisa vem de cânceres residuais após o tratamento. Pacientes submetidos à QT com doença residual representam uma população de alto risco e são sujeitos de pesquisa para novas estratégias terapêuticas. Essa abordagem será avaliada pelo estudo KATHERINE em pacientes HER-2+ e doença residual após QT e trastuzumabe e irá randomizá-los para receber trastuzumab ou trastuzumabe-emtansine (TDM-1) na adjuvância. Outro estudo (NCT01074970) em triplo-negativos com doença residual após antraciclina e/ou taxanos avaliará a eficácia da cisplatina±rucaparibe (inibidor da poli ADP-ribose polimerase), tendo a SLD em dois anos como *endpoint* primário.

Estudos em janelas de oportunidade representam um delineamento inovador em que os pacientes recebem um composto experimental em uma janela de tempo prévia à administração do tratamento antitumoral. Para exemplificar, um ensaio randomizado pré-cirúrgico que avaliou os efeitos da metformina na proliferação do câncer de mama não demonstrou efeito sobre os níveis de Ki67. Outro estudo avaliou os efeitos biológicos do erlotinibe, um agente anti-EGFR, administrado por um período de 6 a 14 dias até o dia anterior da cirurgia em tumores iniciais. A inibição da proliferação celular (Ki67) foi observada em RH+, mas não em tumores HER-2+ ou triplo-negativos, sugerindo que a inibição do EGFR poderia ser avaliada em conjunto com a terapia endócrina em tumores luminiais.

O Neo-ALTTO incorporou uma janela biológica no seu delineamento. As pacientes receberam trastuzumabe, lapatinibe, ou a sua combinação, por seis semanas, antes da QT neoadjuvante padrão. As pacientes foram avaliadas por tomografia por emissão de pósitrons antes, na segunda e sexta

semanas do tratamento anti-HER-2. Respostas metabólicas precoces tumorais foram observadas já com duas semanas de bloqueio. De forma global, a resposta metabólica foi um preditor de RPC¹⁰.

Conclusões

A investigação no tratamento neoadjuvante e a sua utilização como plataforma terapêutica têm aumentado significativamente, em particular nos tumores inoperáveis ou nos casos em que o objetivo é a cirurgia conservadora. Em relação à QT, altos índices de RPC têm sido observados entre pacientes triplo-negativos ou com doenças altamente proliferativas. Nos casos HER-2+, o trastuzumab associado à QT neoadjuvante aumentou a RPC, com as estratégias de bloqueio duplo dobrando esses índices. Em relação aos RH+, a HT neoadjuvante é associada a altos índices de resposta, semelhante aos ensaios adjuvantes. Devido ao potencial terapêutico e à associação com oportunidade de pesquisa, o tratamento neoadjuvante poderia ser recomendado para todos os pacientes com cânceres de mama iniciais. Diferentes *endpoints*, tais como RPC ou níveis de Ki67, durante o tratamento com QT e HT, respectivamente, podem prever o resultado clínico em longo prazo e acelerar o desenvolvimento clínico de novos agentes anticâncer. Além disso, torna-se cada vez mais claro que a plataforma neoadjuvante oferece uma oportunidade única de pesquisa para delinear a ação biológica de drogas-alvo *in vivo*, identificar marcadores preditivos de sensibilidade e/ou resistência e, finalmente, identificar pacientes com alto risco de recorrência, em que os agentes investigacionais poderiam ser avaliados. Considerando todos esses aspectos, conclui-se que a neoadjuvância muda o manejo do câncer de mama, oferecendo uma plataforma valiosa no avanço da medicina personalizada para o tratamento do câncer.

Referências

1. 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.
2. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-85.
3. Li Q, Jiang Y, Wei W, Yang H, Liu J. Clinical efficacy of including capecitabine in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e53403.
4. Earl HM, Vallier A-L, Hiller L, Fenwick N, Young J, Iddawela M, et al. Neo-tAnGo Investigators. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2 × 2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):201-12.
5. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12(11):1527-32.
6. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5108-16.
7. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer.* 2006;106(10):2095-103.
8. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375(9712):377-84.
9. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, Leitch AM, Ellis MJ, Boughey JC, et al. American College of Surgeons Oncology Group investigators. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1317-25.
10. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9816):633-40.
11. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, Cagossi K, Bisagni G, Sarti S, et al. Preoperative chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib, or both in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: results of the randomized phase II CHER-LOB study. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1989-95.
12. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Rodriguez AA, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1726-31.
13. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183-92.
14. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (Neo-Sphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.

15. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84.
16. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(4):310-20.
17. von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. German Breast Group; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie–Breast Study Groups. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(4):299-309.
18. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor–positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2630-37.
19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
20. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor–positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1380-88.
21. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, A'Hern R, et al. IMPACT Trialists Group. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(2):167-70.
22. Balko JM, Cook RS, Vaught DB, Kuba MG, Miller TW, Bhola NE, et al. Profiling of residual breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies DUSP4 deficiency as a mechanism of drug resistance. *Nat Med*. 2012;18(7):1052-59.