



Perspectivas para o tratamento do câncer de mama



Max S. Mano

Médico oncologista da Oncoclínicas & Co de São Paulo; líder Nacional de Câncer de Mama



Junho de 2024, duas semanas após o congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO). Começo a escrever as primeiras linhas deste capítulo desafiador, tomado por um misto de sentimentos de confiança no futuro promissor do tratamento do câncer de mama e de enorme apreensão quanto à sustentabilidade do modelo atual de inovação, por causa da capacidade cada vez menor de absorção dessas tecnologias no mundo real.

É inegável que o modelo de recompensa pela inovação na área da Saúde funcionou. As novidades são tantas que, mesmo estando especializado em um só tipo de tumor, fica difícil acompanhar. Mas imagine o lado do gestor de contas da fonte pagadora: deve ficar torcendo para os estudos saírem negativos...

Talvez a recompensa pela inovação esteja sendo excessiva, gerando ganância demais. Em 2023, tivemos a chegada de “supertratamentos”, ao custo de R\$60 mil a R\$80 mil por ciclo. O bom é que eles fazem velhos vilões, como trastuzumabe, pertuzumabe e TDM-1, parecerem pechinchas. O boleto do meu plano de saúde de julho acaba de chegar, com um reajuste de 20%. Fico pensando quantas pessoas serão jogadas para o SUS (ou para planos SUS-like, nova modalidade brasileiríssima) na onda anual de cancelamentos de planos empresariais em julho. Porém eu, ao menos, ainda dou conta.

O fato é que, mesmo que para beneficiar um número cada vez menor de indivíduos, o sistema atual tem sido extremamente eficiente em promover avanços científicos. Lançamentos de novas drogas oncológicas se sucedem. Muitas vezes, elas vêm acompanhadas de um teste molecular que se torna um desafio a parte por questões logísticas, de infraestrutura e de custos – mas o que importa mesmo é termos os lançamentos e ainda com o charme de um biomarcador. Se talvez seja ideal aguardar os dados de sobrevida global (a velha questão sem solução), isso é só um detalhe de menor importância. Se não temos ideia se há valor clínico em usar uma droga de R\$60 mil e depois uma de R\$80 mil (ou o inverso) por falta de evidências científicas, o importante é a esperança de ela funcionar. Como sempre nos ensinaram na escola médica, pensar no paciente individual sentado a nossa frente é o que realmente importa. Não que o coletivo seja irrelevante, mas é algo mais distante, que não nos diz respeito no dia a dia do consultório.

Enfim, o importante é que os avanços estão aí e isso é bom para os pacientes com câncer de mama. Mesmo que eles só possam vê-los pelas vitrines pomposas do piso térreo do Shopping Cidade Jardim, ao menos eles estão lá, visíveis. Um dia, podem ficar acessíveis. Talvez não dê tempo para esse observador específico, cuja doença já não está dando trégua, mas para a próxima geração de brasileiros, que contará com o crescimento da economia e com o enriquecimento do país, com certeza.

Desde a invenção da pesquisa clínica moderna sob o modelo que persiste até os dias atuais (história magnificamente contada por Siddhartha Mukherjee em seu *best-seller*, *The emperor of all maladies: a biography of cancer*¹, os progressos foram formidáveis. A sobrevivência de pacientes com câncer de mama metastático nos primórdios da pesquisa baseada em evidências, por exemplo, era de menos de um ano. Temos agora mais de cinco anos, por exemplo, em doença receptor hormonal (RH) positivo e fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER-2) negativo² e em doença HER-2 positivo³. Consigo vislumbrar um futuro no qual doenças metastáticas serão potencialmente curáveis por poderosas drogas anticâncer. Inicialmente, isso só ocorreria em casos de menor volume de doença, mas, em um futuro um pouco mais distante, ocorreria até mesmo em casos de doença *bulky*. Mas, é claro, esse benefício estaria restrito aos que possuem aquele superbiomarcador e têm a sorte de estar nos camarotes da saúde suplementar⁴.

Fugindo um pouco das consequências sociais do avanço acelerado (e desregulado) da ciência médica, vislumbro uma Oncologia Mamária evoluindo da seguinte forma, nos vários cenários:

Em tumores biologicamente agressivos (triplo-negativos, HER-2 positivo e alguns perfis genomicamente determinados de RH positivo e HER-2 negativo):

Terapias neoadjuvantes com drogas cada vez mais poderosas alcançarão taxas de resposta patológica completa (RPC) de 90% ou mais. Como consequência, as terapias pós-neoadjuvantes – agora na moda no embalo do estudo KATHERINE – ficarão obsoletas por falta de indicações. Casos raros de doença residual nos deixarão consternados, serão levados para discussão em *tumor boards* e submetidos a inúmeras análises genômicas para identificação da causa exata do incidente – como a caixa-preta de um desastre aéreo. Visto que, com o tempo, também dominaremos a predição da ocorrência de RP muito antes da cirurgia^{5,6}, e ela também ocorrerá em >90% dos casos, a própria cirurgia se tornará obsoleta e os cirurgões mamários perderão esse nicho de mercado.



Em um horizonte de tempo mais curto, a tendência é modularmos o emprego de tratamentos neoadjuvantes, que podem estar sendo usados em excesso (ainda com quimioterapia ou com quimioterapia demais ou tóxica demais)

Por exemplo, em doença HER-2 positivo, vejo o estudo PHERGAIN⁷ e, em outros subtipos, os estudos I-SPY2.2^{5,6} como modelos revolucionários, empregando estratégias que iniciam pela administração das terapias-alvo mais bem toleradas e eficazes, com os tratamentos de “resgate” (como a quimioterapia) sendo dinamicamente adicionados conforme necessidade (como no caso de uma baixa probabilidade de RPC, caso nada fosse feito).

Em alguns desses estudos, a própria duração da quimioterapia (ou seja, a duração mínima capaz de produzir uma RPC) tem sido o foco de investigação^{5,6,8} – uma estratégia inteligente, pois mais ciclos de quimioterapia significam mais toxicidade para o paciente e mais custos para o sistema. Para a estratégia florescer, no entanto, precisamos de modelos altamente confiáveis de predição de RPC, que estão de fato em plena evolução e podem envolver o uso de ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons e até mesmo biópsias do leito tumoral previamente clipado⁵⁻⁸.

Vejo também essa estratégia de tratamentos modulados pela resposta do tumor) cada vez mais se estendendo a aspectos cirúrgicos (por exemplo: a economia de esvaziamento axilar em respondedores) e radioterápicos (por exemplo: a omissão de radioterapia adjuvante em grandes respondedores à terapia neoadjuvante)^{9,10}

Ou seja, é o clássico “mais nem sempre é melhor” se aplicando a todos os domínios do tratamento, especialmente para grandes respondedores.

Nos tumores RH positivo e HER-2 negativo (plenamente depurados dos “casos ruins” por testes moleculares precisos), desde que não se enfrente concorrência desleal de técnicas menos invasivas como crio ou eletroablação ou radiocirurgia, a cirurgia continuará tendo um papel relevante
Porém, praticamente não faremos mais quimioterapia. Mesmo a hormonioterapia será reservada a casos selecionados (guiados por outro teste

molecular caro, é claro). Com a chegada de novos agentes, tratamentos hormonioterápicos, como inibidores da aromatase, ficarão obsoletos e as amostras deles ficarão eternizadas em algum museu de tortura medieval. Mas, por serem muito baratos e de uso tão frequente, ganharão alguma sobrevida entre grupos de *millenials* sem acesso aos camarotes da saúde suplementar.

É provável que a nova geração de estudos de inibidores de CDK4/6 em câncer de mama inicial consiga restringir ainda mais o papel da quimioterapia

Assim, seria demonstrado que, com o emprego deles, vários perfis de tumores RH positivo e HER-2 negativo não se beneficiam da adição da quimioterapia – respostas que, infelizmente, não nos foram fornecidas pelos estudos MonarchE e NATALEE, nos quais poucos pacientes não foram expostos à quimioterapia prévia.

Vislumbro também que os formidáveis progressos com ctDNA provocarão as maiores revoluções em décadas no cenário do tratamento do câncer de mama

Os exames radiológicos perderão muito espaço, talvez totalmente no estadiamento e no acompanhamento de respostas em doença metastática. Talvez passemos a só utilizá-los para ter uma noção da localização anatômica do que estamos tratando, pois mesmo carga tumoral será mais bem avaliada por um teste de ctDNA.

Em muito pouco tempo, com um teste de ctDNA ultrasensível, teremos como dizer com absoluta certeza aos pacientes se a doença curou ou ficará incurável. Em um tempo um pouco mais longo, talvez possamos fazer algo pelos pacientes com evidência de doença molecular sistêmica persistente pós-cirúrgica ou pós-adjuvância (praticamente um certificado de recorrência iminente da doença), como uma espécie de “re-adjuvância”, que poderá curar uma parcela desses pacientes com doença aparentemente incurável¹¹.



Além disso, pacientes sem ctDNA detectável pós-cirúrgico talvez não precisem de nenhuma forma de tratamento adjuvante, o que seria um enorme progresso em termos de qualidade de vida e redução de custos para o sistema.

Uma consequência imprevista desses progressos com ctDNA é a proliferação de “autotestes de farmácia” de ctDNA

Resultados de exames pipocarão nos *smartphones* dos médicos a qualquer hora do dia e da noite, com pacientes em pleno colapso emocional¹². Muitos médicos oncologistas não suportarão a pressão, migrando para outras profissões, especialmente para reforçar os times da indústria farmacêutica, que é para onde todo o dinheiro está migrando ou, no pior dos cenários, simplesmente engrossando a massa de *millenials* socialmente excluídos e dependentes de benefícios públicos.

Do ponto de vista de tratamentos sistêmicos para doença metastática, tudo indica que o cenário será dominado pelos conjugados droga-anticorpo (ADCs), drogas inteligentes que utilizam seu componente anticorpo monoclonal para guiar o tratamento citotóxico até algum alvo racional na célula tumoral, na qual a carga quimioterápica letal fará seu efeito antitumoral

A maior parte dos ADCs em desenvolvimento contém um agente citotóxico (quimioterapia) como carga letal, mas uma variação dessas drogas que parece muito promissora é a carga de um radiofármaco em vez de um agente citotóxico. Algumas dessas drogas tiveram efeitos tão expressivos em seus estudos pivotais¹³⁻¹⁵ que paradigmas (como o clássico “sempre empregar primeiro uma hormonioterapia paliativa para doença RH positivo e HER-2 negativo sem crise visceral”) podem ter que ser revisitos, pois as altas taxas de remissão completa e longas durações de resposta levantam a questão desses tratamentos serem potencialmente curativos (ou capazes de induzir remissões completas muito prolongadas) em alguns cenários. Assim sendo, precisariam ser empregados mais cedo, como uma espécie de tratamento de indução – antes mesmo de qualquer hormonioterapia.

Digno de nota, os ADCs não entregam seletividade, apenas potência destrutiva de forma mais inteligente. Por esse motivo, estão longe de

cumprirem a promessa de drogas-alvo mais bem toleradas, de forma que vejo seu emprego (especialmente da geração atual de ADCs) em câncer de mama inicial um tanto problemático, mas estudos maiores estão em andamento e com certeza nos darão mais informações.

A imunoterapia encontrou um nicho seguro em tumores triplo-negativos (TN), nos quais tem demonstrado ganhos sólidos, tanto no cenário neo-adjuvante quanto metastático

No entanto, contrariamente aos ADCs (que parecem ser potenciais substitutos da quimioterapia), isso não parece ser o caso da imunoterapia, pois os tumores mamários não são suficientemente imunogênicos para que ela seja usada sem quimioterapia.

O maior problema do estudo KEYNOTE-522 – um divisor de águas em câncer de mama TN inicial por ter elevado a taxa de RPC a dois terços dos casos – é a escolha do esqueleto de quimioterapia: muito longa, contendo múltiplos agentes citotóxicos e ainda contendo antraciclinas. Deve ser possível algum refinamento desse esquema, inicialmente em casos com menor volume de doença, mas (quem sabe mais adiante?) também em casos mais avançados.

Linhas de investigação incluem esquemas baseados em taxano e platina, taxano somente e de duração adaptada (até a obtenção de uma resposta completa) e não vejo motivos óbvios para que essas estratégias falhem.

Além disso, a imunoterapia pode encontrar um novo nicho interessante: a parceria com os ADCs (ou mesmo outras terapia-alvo, como os inibidores da PARP)

Embora eu tenha dúvidas se isso seria uma evolução em termos de tolerabilidade e humanização dos tratamentos, há uma chance real de vermos ganhos de eficácia – rumo à sonhada taxa de RPC > 90%⁵.



Por outro lado, apesar dos esforços das empresas, vejo com certo ceticismo a evolução da imunoterapia no tratamento dos tumores RH positivo e HER-2 negativo

O resultado do estudo KEYNOTE-756 (realizado em uma população não selecionada) mostra ganhos modestos. Porém, não temos a menor ideia se a RPC seria uma forma aceitável de se medir benefícios em tumores RH positivo e HER-2 negativo tratados com imunoterapia.

Tudo indica que, para que a imunoterapia faça sentido nessa população, será preciso extrair desse grupo um subgrupo de pacientes com tumores mais imunogênicos, uma estratégia que parece estar funcionando, por exemplo, com o emprego do painel MammaPrint High 2¹⁶.

Estudos maiores sobre esse assunto estão atualmente em andamento (SWOS2206). Para ciência, outras assinaturas de “imunogenicidade” estão em desenvolvimento para outros perfis biológicos de câncer de mama, alimentando esperanças de termos um uso mais racional da imunoterapia no futuro próximo.

Do ponto de vista da inteligência artificial (IA), revoluções já estão em curso

Os dados mais promissores no momento são com relação ao seu papel em laudos de Patologia e Radiologia, que podem teoricamente ampliar o acesso da população a exames de qualidade, inclusive para comunidades que jamais teriam acesso ao serviço de um patologista ou radiologista altamente especializado. Isso inclui não somente a laudagem em si por IA, mas também a laudagem e a supervisão humana à distância por médicos altamente treinados, viabilizada pela digitalização de imagens radiológicas e lâminas de patologia.

Além disso, a IA, ao assumir o papel dos médicos em atividades altamente repetitivas, poupará um tempo precioso deles, permitindo que se concentrem em questões mais importantes para as suas comunidades. Em um país como o Brasil, vejo benefícios enormes, por exemplo, no contexto de problemas crônicos como qualidade heterogênea de imuno-histoquímica e de laudos de exames radiológicos.

Quanto aos riscos da IA, até então, não sentimos consequências maiores no mercado de trabalho e isso me parece improvável no futuro próximo.

Mas não pode ser descartado: os médicos com risco mais imediato (de engrossarem a lista de *millenials* socialmente excluídos) são justamente os radiologistas e patologistas; 100% protegidos mesmo, somente profissionais de saúde mental, que lidam com funções abstratas, ainda inacessíveis à IA.

Alguns ainda acreditam no futuro das vacinas

Após décadas de pesquisa com resultados pouco convincentes, dados recentes sugerem que os pesquisadores podem ter encontrado o caminho das pedras para esses tratamentos. O risco, nesse caso, é os próprios oncologistas engrossarem a lista de *millenials* socialmente excluídos, pois, se a administração de um tratamento para prevenir ou tratar o câncer se tornar tão simples quanto uma vacina (visto o exemplo da goserrelina no câncer de próstata, que é frequentemente manejada pelo próprio urologista), haverá desvalorização do trabalho do oncologista, por não ser mais necessário um especialista para isso.

Outra revolução possível no cenário da Oncologia, particularmente importante no cenário do câncer de mama, é a perspectiva de novos exames de rastreamento baseados em testes de ctDNA ultrassensíveis ou outro tipo de tecnologia

Apesar da absoluta certeza dos altos custos agregados, aqui vejo uma esperança realista de eles gerarem valor para o sistema de saúde – pensando no número de doenças que poderiam ser prevenidas ou tratadas em estágio tão precoce que praticamente nenhum tratamento complementar seria necessário, além da possibilidade de praticamente erradicar as doenças em estágio metastático (um fardo financeiro para todos os sistemas).



Nos últimos cinco anos, principalmente, vimos uma intensificação das pesquisas sobre o impacto das diferenças raciais no comportamento biológico do câncer de mama, no prognóstico, no acesso aos cuidados e na resposta a tratamentos específicos

Vejo essas pesquisas suficientemente maduras para já ficarmos mais atentos, por exemplo, aos riscos de comportamentos biológicos mais agressivos em pacientes negras. No ASCO 2024, vimos a apresentação de um primeiro estudo (do meu conhecimento) sugerindo uma mudança específica na escolha de um tratamento para pacientes negras (docetaxel em vez de paclitaxel) devido ao risco aumentado de neuropatia periférica associado ao paclitaxel nessa população¹⁷. Creio que continuaremos a ver dados desse tipo sendo publicados e eles serão cada vez mais importante em um mundo globalizado e mais atento a questões de diversidade – o que inclui a equidade dos cuidados.

Finalmente, gostaria de passar uma visão pessoal sobre o futuro do mercado de trabalho para médicos que tratam o câncer de mama exclusivamente, mesmo que um pouco fora do contexto do tratamento da doença em si, mas de certa forma, ainda relacionado. Algumas percepções fui passando ao longo desse texto, mas farei aqui algumas considerações adicionais.

Os oncologistas, com seu modelo remuneratório fortemente baseado em produtividade (algo que acho absolutamente justo, visto que a administração de tratamentos complexos, como uma quimioterapia, demanda muita perícia e intenso trabalho de suporte aos pacientes), terão problemas com relação a isso, pois, com o encarecimento ganancioso e injustificável das novas drogas oncológicas, as margens de lucro dos prestadores ficarão tão estreitas que a remuneração do oncologista pode sofrer drásticas reduções ou mesmo desaparecer. Fora a questão da migração gradual para tratamentos orais verticalmente fornecido pelas operadoras diretamente aos pacientes, não gerando valor para o oncologista.

Portanto, é prudente que comecem a estudar soluções, como tornar a renda menos dependente disso e mais do ato médico em si (ou seja, honorários de consulta e internação) – embora mesmo isso possa ser impactado, pois uma parcela cada vez maior do orçamento familiar está sendo gasta com a mensalidade do plano de saúde.

Para os cirurgiões, como pontuei anteriormente, vejo também um certo emagrecimento das indicações em longo prazo e alguma competição com procedimentos menos invasivos de ablação tumoral, mas isso deve ser um processo

muito lento, que dará tempo a adaptações. Já os radio-oncologistas, ao menos de imediato, podem sair relativamente ilesos. Apesar de alguma redução possível nas indicações de radioterapia externa, isso pode ser compensado pela crescente indicação de radiocirurgias, por exemplo.

FICA A DICA!

- Os médicos passarão a exercer seu trabalho em um ambiente de crescentes desigualdades no que tange o acesso a tratamentos e procedimentos de ponta.
- Em tumores biologicamente agressivos, as novas superdrogas nos levarão a taxas de RPC de 90% ou mais, obscurecendo o papel da cirurgia, da radioterapia e das terapias pós-neoadjuvantes.
- Isso não exclui a possibilidade de esses tratamentos serem refinados, tornando-se mais curtos e menos tóxicos – com os tratamentos de resgate sendo adicionados conforme a necessidade.
- Tumores RH positivo e HER-2 negativo continuarão com a tendência de menos uso de quimioterapia, impulsionada também pelo papel crescente dos CDKi em adjuvância. Nichos de pacientes de muito baixo risco, que não necessitam nem mesmo de hormonioterapia adjuvante, serão identificados.
- No cenário metastático, os ADCs dominarão rapidamente o cenário do tratamento e não se descarta que possam ser curativos em alguns casos.
- A imunoterapia veio para ficar em câncer de mama TN. No cenário neoadjuvante, há esperança que seja possível atenuar-se a quimioterapia que se associa a ela ou ela será associada a ADCs em vez de à quimioterapia.
- Talvez o papel da imunoterapia em tumores RH positivo e HER-2 negativo seja restrito a subgrupos altamente imunogênicos, identificáveis por um teste molecular.
- Testes modernos de ctDNA podem ser a invenção mais revolucionária das últimas décadas, influenciando desde o rastreamento até o monitoramento, o estadiamento e a o prognóstico das doenças, além da necessidade de tratamentos adicionais após cirurgia e/ou adjuvância.
- A IA, assim como a digitalização de imagens radiológicas e lâminas de biópsias, tem papel promissor imediato nas áreas de Patologia e Radiologia e, como o tempo, provavelmente em todas as áreas do tratamento do câncer.



Referências

1. Mukherjee S. The emperor of all maladies: a biography of cancer. Nova Iorque (Estados Unidos): Simon and Schuster; 2010.
2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942-50.
3. Swain SM, Miles D, Kim SB et al; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519-30.
4. Freitas-Junior R, Rocha AFBM, Couto HL et al. COVID-19 and breast cancer diagnosis in Brazil: an analogy to the sinking of the Titanic. *JCO Glob Oncol*. 2023;9:e2300108.
5. Shatsky RA, Trivedi MS, Omene CO et al. Rates of pathologic complete response (pCR) after datopotamab deruxtecan (Dato) plus durvalumab (Durva) in the neoadjuvant setting: Results from the I-SPY2.2 trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA501.
6. Meisel JL, Khoury K, Chien AJ et al. Rates of pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant datopotamab deruxtecan (Dato): results from the I-SPY2.2 trial. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA509.
7. Pérez-García JM, Cortés J, Ruiz-Borrego M et al; PHERGain Trial Investigators. 3-year invasive disease-free survival with chemotherapy de-escalation using an ¹⁸F-FDG-PET-based, pathological complete response-adapted strategy in HER2-positive early breast cancer (PHERGain): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet*. 2024;403(10437):1649-59.
8. van der Voort A, Louis FM, van Ramshorst MS et al; Dutch Breast Cancer Research Group. MRI-guided optimisation of neoadjuvant chemotherapy duration in stage II-III HER2-positive breast cancer (TRAIN-3): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(5):603-13.
9. van Hemert A, van Loevezijn A, Baas M et al. Oncologic outcome of response-guided axillary treatment in patients with cN1 breast cancer after primary systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):514.
10. Mamounas E, Bandos H, White J et al. Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304. *SABCS Abstract Report*. 2023;1702-3.
11. Loi S, Johnston SRD, Arteaga CL et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the MonarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA507.
12. Mano MS. Patient-accessible test reports in times of instant messaging communication: progress or an additional emotional burden? *Lancet Oncol*. 2021;22(10):1365-6.
13. Xu B, Yin Y, Fan Y et al. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in patients (pts) with previously treated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results from the phase III OptiTROP-Breast01 study. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):104.
14. Curigliano G, Hu X, Dent RA et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA1000.
15. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
16. Cobain EF, Pusztai L, Graham CL et al. Elucidating the immune active state of HR+HER2- MammaPrint High 2 early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.16):506.
17. Ballinger TJ, Zhao F, Sparano JA et al. ECOG-ACRIN EAZ17: prospective validation trial of germline variants and taxane type in association with taxane-induced peripheral neuropathy (TIPN) in black women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl.17):LBA503.