

## Tratamento sistêmico adjuvante em câncer de mama

José A. Cavalheiro<sup>1</sup>, Carlos H. Menke<sup>1</sup>, Jorge V. Biazús<sup>1</sup>,  
Nilton L. Xavier<sup>1</sup>, Eliane G. Rabin<sup>1</sup>, Rodrigo Cericatto<sup>1</sup>,  
Ana C. Bittelbrunn<sup>1</sup>

*Um significativo progresso no conhecimento e compreensão da biologia do câncer de mama, dos métodos diagnósticos e da determinação dos fatores de risco ocorreu desde os anos 70, acompanhado de avanços na eficácia dos tratamentos. Hoje, muitas pacientes recebem tratamentos anteriormente reservados para casos metastáticos. Os ensaios clínicos multicêntricos desenvolvidos por diferentes grupos permitem uma contínua reavaliação das bases de conhecimento e indicações de tratamento adjuvante. O câncer de mama deixou de ser considerado loco-regional e é reconhecido como sistêmico desde o seu início, o que sustenta o uso de terapia sistêmica em casos iniciais.*

*Unitermos: Quimioterapia; hormonioterapia; terapia sistêmica; fatores prognósticos.*

### **Adjuvant systemic therapy for breast cancer**

*Since the 1970s, substantial progress has been made in the understanding of the biology of breast cancer, on diagnostic approaches, and in determination of risk factors. This progress has been associated with advancements in the efficacy of treatments. Currently, many patients are receiving treatments that used to be reserved for cases with metastases. Clinical, multi-centered trials carried out by different authors have allowed for a continuous reevaluation of the basis of knowledge and recommendations of adjuvant therapy. Breast cancer, in this sense, is now understood as a systemic disease, which corroborates the use of systemic therapy in early breast cancer.*

*Key-words: Chemotherapy; hormone therapy; systemic therapy; prognostic factors.*

---

Revista HCPA 2001;21(2):207-216

### **Introdução**

O câncer de mama (CM) vem apresentando uma incidência crescente e preocupante, chegando a ser classificado como problema de saúde pública. No Rio Grande do Sul, considerando-se dados referentes a Porto Alegre, temos uma estimativa para 2001 de 570 casos novos, com previsão de 230 óbitos (1).

Nos últimos 30 anos, o avanço no conhecimento da biologia celular do CM gerou

um grande impacto nas intervenções terapêuticas. Passamos de um período onde o CM era considerado uma doença loco-regional (década de 50), avançando para uma fase em que a pesquisa clínica permitiu evidenciar ganhos em sobrevida (ST) e intervalo livre de doença (ILD) após as intervenções sistêmicas (2-4) (figura 1).

Esta nova era, iniciada em meados dos anos 70 com os ensaios clínicos controlados, tem sido incrementada com significativos avanços baseados na melhor compreensão da

---

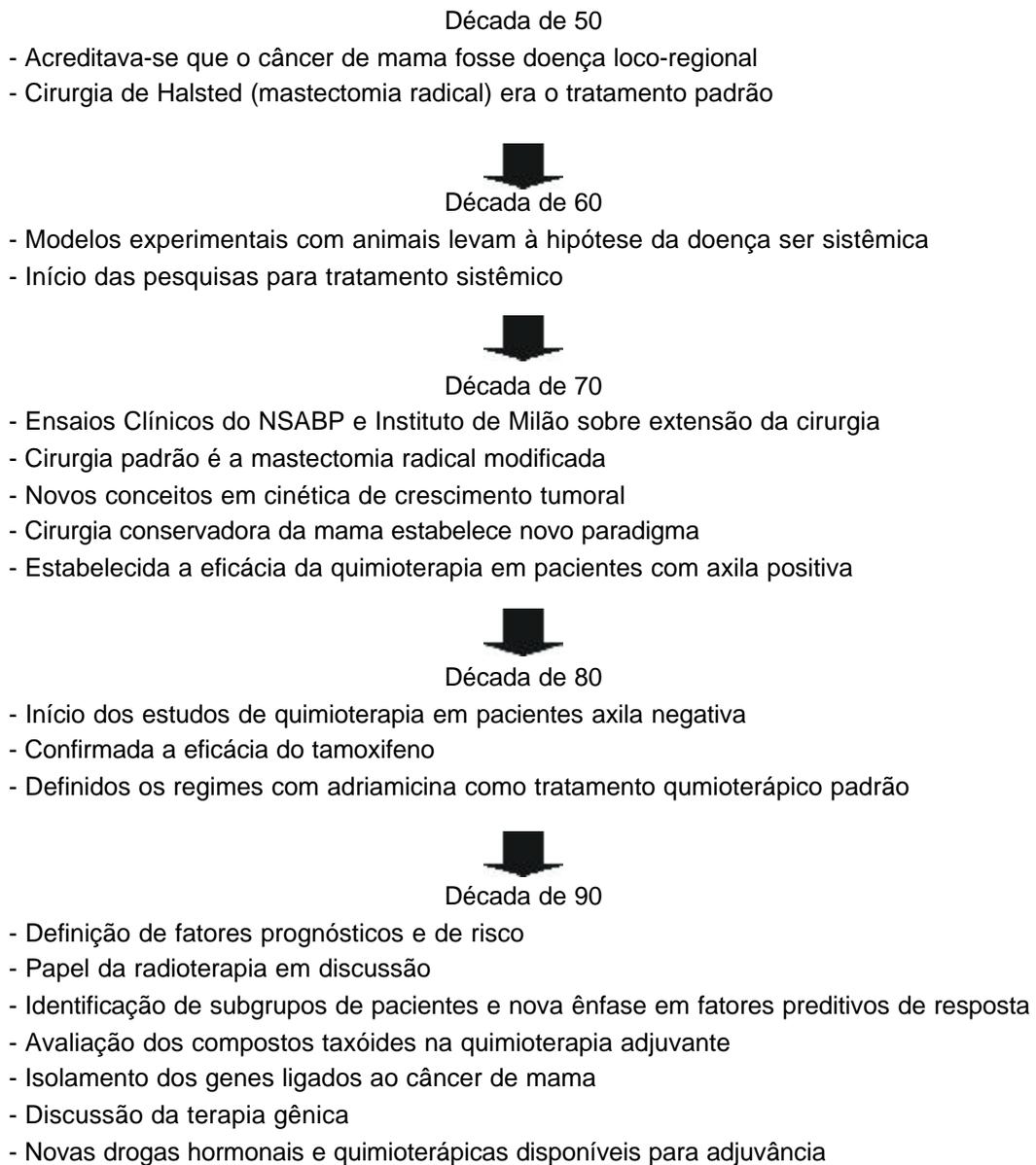
<sup>1</sup> Serviço de Mastologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. José Antonio Cavalheiro, Rua Ramiro Barcelos 2350 sala 600 C/6º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

biologia tumoral, dos métodos diagnósticos, caracterização dos fatores prognósticos e de risco e identificação de anormalidades moleculares genéticas capazes de interferir no seu potencial metastático e resposta ao tratamento (5).

A classificação TNM de 1989, aprovada pela União Internacional Contra o Câncer (UICC) (6) (tabela 1) serve de base para a

identificação de quais pacientes serão encaminhados para tratamento sistêmico adjuvante.

Define-se tratamento sistêmico adjuvante o uso de quimioterapia e/ou hormonioterapia em pacientes que tenham sido submetidas ao tratamento cirúrgico do CM, sem doença residual ou à distância, ou seja, sem evidência de doença ativa.



**Figura 1.** Progressos na compreensão do câncer de mama e terapia adjuvante.

**Tabela 1.** Classificação TNM para câncer de mama

Tumor primário ( T )	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , Paget sem tumor
T1	Tumor < 2cm no maior diâmetro
	T1mic      Micro-invasão < 0,1 cm
T1a	Tumor > 0,1 cm e < 0,5 cm
T1b	Tumor > 0,5 cm e < 1,0 cm
T1c	Tumor > 1,0 cm e < 2,0 cm
T2	Tumor > 2,0 cm e < 5,0 cm
T3	Tumor > 5,0 cm
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão ao tórax e/ou pele
T4a	Extensão à parede torácica
T4b	Extensão à pele (edema, úlcera ou nódulo satélite confinado à mesma mama)
T4c	Ambos (T4a e T4b)
T4d	Carcinoma Inflamatório
Linfonodos regionais ( N )	
Nx	Linfonodos (LN) não podem ser avaliados
N0	LN sem metástases
N1	Metástases para LN axilares ipsilaterais móveis
N2	Metástases para LN axilares ipsilaterais fixos
N3	Metástases para LN da mama interna
Metástases à distância ( M )	
Mx	Não pode ser avaliado
M0	Sem metástases à distância
M1	Metástases distante, incluindo LN supraclaviculares

UICC, 1989.

### **Definição de risco**

A presença de linfonodos axilares comprometidos permanece como o fator de risco mais importante, isoladamente, para a ocorrência de metástases à distância e recidivas loco-regionais (7). Pacientes com linfonodos axilares positivos (LN +) sempre receberão tratamento sistêmico adjuvante. As portadoras de linfonodos negativos (LN -) serão avaliadas conforme outros fatores de risco para definir o benefício do tratamento sistêmico adjuvante: tamanho tumoral, grau histológico e nuclear, avaliação de receptores hormonais, invasão vascular e/ou linfática, marcadores de quantidade de DNA (ploidia) e

proliferação celular (fração de fase S), e idade (5,7,8) (tabela 2).

A determinação dos receptores hormonais (receptores estrogênicos e de progesterona) servem como balizadores da atividade hormonal no crescimento do tumor, ou seja, a dependência do tumor aos hormônios.

Os benefícios do tratamento sistêmico adjuvante identificados em cerca de 400 ensaios clínicos randomizados, envolvendo mais de 220 mil pacientes com CM estão sumarizados em meta-análises pelo EBCTCG (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*), também conhecidos como *Oxford's Overviews* (9-12)(tabela 3).

**Tabela 2.** Categorias de risco para pacientes com câncer de mama e axila negativa<sup>a</sup>

Fator <sup>b</sup>	Mínimo/baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
	(todos fatores listados)		(pelo menos 1 fator)
Tamanho do Tumor (T) <sup>c</sup>	≤ 1 cm	1 a 2 cm	> 2 cm
Receptor Hormonal	Positivo	Positivo	Negativo
Grau Nuclear e/ou Histológico	Grau 1	Grau 1-2	Grau 2-3
Idade (anos) <sup>d</sup>	(incerto para T ≤ 1 cm) ≥ 35		< 35

<sup>a</sup>Adaptado de Carlson et al. (8); <sup>b</sup> invasão linfática e/ou vascular também representa alto risco; <sup>c</sup> tamanho em peça de patologia. É o principal fator a definir risco de recidiva; <sup>d</sup> pacientes mais jovens são de maior risco. A idade correta para o corte não está definida.

### **Tipos de tratamento**

Os tratamentos sistêmicos adjuvantes consagrados são a quimioterapia e a hormonioterapia.

Resultados das meta-análises nos mostram que os benefícios da quimioterapia e/ou hormonioterapia adjuvantes persistem por mais de 15 anos. O risco de morte diminui em cerca de 20% quando usamos poliquimioterapia em vez de droga única (5). Em mulheres abaixo de 50 anos, a poliquimioterapia promove uma diminuição de 35% na recorrência e 27% no

risco de morte. Da mesma forma, o uso da hormonioterapia (que nas pacientes ainda em menacme ou perimenopausa pode ser a ooforectomia cirúrgica, química ou ablação radioterápica) também nos traz diminuição da recorrência e do risco de morte, independente do estado axilar.

Nas pacientes com mais de 50 anos, os resultados da quimioterapia são mais modestos, diminuindo em 20% a chance de recorrência e 11% o risco de morte. Entretanto, a hormonioterapia é mais efetiva, sendo uma indicação precisa.

**Tabela 3.** Principais conclusões do tratamento sistêmico adjuvante<sup>a</sup>

Quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes diminuem o risco de recorrência e morte em mulheres de todos subgrupos (definido pelo envolvimento linfonodal)

Combinação de drogas em quimioterapia é mais efetiva que monoterapia

Regimes contendo antraciclina são mais efetivos que regimes de CMF

Regimes de 4 a 6 ciclos de quimioterapia são equivalentes aos mais longos em eficácia

Hormonioterapia é efetiva em todos grupos de mulheres com receptores positivos

<sup>a</sup>Adaptado de Early Breast Center Trialist's Collaborative Group (10-12); CMF = ciclofosfamida/metotrexate/5-fluorouracil.

Nas pacientes com mais de 70 anos, o uso de tratamento sistêmico adjuvante não está suficientemente claro, sendo contra-indicado no momento. Estas pacientes devem, inclusive, ter seu tratamento embasado em condições de co-morbidade (5,10,12,13).

Como citado anteriormente, as pacientes portadoras de doença nos linfonodos axilares e aquelas de risco intermediário ou alto, com axila negativa, receberão tratamento adjuvante sistêmico.

A escolha deste tratamento, baseado na idade, risco e receptores hormonais está listado na tabela 4.

Os regimes de quimioterapia usados em terapia adjuvante são o CMF (ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil), o FAC/CAF (5-fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida), o AC (adriamicina e ciclofosfamida), CEF/FEC (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida), o A-CMF (adriamicina seguida de CMF) e, mais recentemente, os protocolos contendo taxanos (paclitaxel e docetaxel).

O CMF está indicado para pacientes com axila negativa e de baixo risco, assim como para pacientes com até 3 linfonodos comprometidos na axila, embora nestes casos, o uso de compostos com antracíclicos (adriamicina e epirrubicina) pareça ter melhor resultado.

Em pacientes com mais de 4 linfonodos

comprometidos e com axila negativa e alto risco, o uso do FAC, FEC ou AC consiste em primeira escolha. Também são usados estes protocolos nos casos descritos para o CMF.

Quando a paciente tem envolvimento maciço da axila, na pré-menopausa, a escolha deve cair sobre o A-CMF (5,14-17).

Os regimes quimioterápicos devem ter duração entre 3 e 6 ciclos, com exceção do A-CMF, que consiste de 4 ciclos de adriamicina seguido de 8 ciclos de CMF (18).

A dose de quimioterapia também foi estudada quanto à intensidade, mas nenhum estudo foi capaz de mostrar uma superioridade incontestada em relação às doses convencionais (19,20).

A hormonioterapia é conhecida como efetiva no CM desde 1896 com a publicação de Beatson (21). Na adjuvância, a ooforectomia em pacientes com atividade hormonal é uma opção, pois leva ao término a produção hormonal. Isto pode ser conseguido através de procedimento cirúrgico, castração actínica através da radioterapia, ou quimicamente, com o uso dos antiestrogênicos (tamoxifeno), dos inibidores da aromatase (anastrozole, letrozole, formestano, exemestano) ou análogos GnRH (goserelina, leuprolida). Existem, ainda, outras apresentações hormonais com atividade contra o CM, embora com mecanismos

**Tabela 4.** Escolha do tratamento sistêmico adjuvante considerando características da paciente e do tumor <sup>a</sup>

Idade (anos)	Receptor hormonal	Nível de risco	Tratamento sistêmico adjuvante
< 50	Negativo	Qualquer	QT
	Positivo	Baixo	HT ou QT ou HT+QT
	Positivo	Moderado ou alto	QT+HT ou terapias experimentais
	Desconhecido	Qualquer	QT+HT
> 50	Negativo	Qualquer	QT
	Positivo	Baixo	Tamoxifeno ou QT+HT
	Positivo	Moderado ou alto	QT+HT ou terapias experimentais
	Desconhecido	Qualquer	QT+HT

<sup>a</sup> Adaptado de Hortobagyi (5); QT - quimioterapia; HT - hormonioterapia; quimioterapia consiste de ciclofosfamida, adriamicina, 5-fluorouracil (FAC); ou adriamicina, ciclofosfamida (AC); ou ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil (CMF); hormonioterapia consiste de tamoxifeno ou ablação ovariana.

desconhecidos, como o megestrol, por exemplo (22).

O tratamento hormonal adjuvante deve ter duração de 5 anos (11,23) e as opções de primeira linha são tamoxifeno e inibidores da aromatase (22).

Os análogos gonadotróficos acima descritos têm a finalidade de promover um estado menopáusicos através de bloqueio central (hipotalâmico). Embora estudados há praticamente uma década, seu uso clínico em pacientes pré-menopausa ainda é restrito a protocolos de pesquisa em adjuvância (24).

### **Seqüência de tratamento**

Muitas vezes, as pacientes portadoras de CM em tratamento adjuvante sistêmico terão a opção do uso de quimio e hormonioterapia, assim como a aplicação de radioterapia loco-regional.

A ordem correta da utilização destes métodos é ainda confusa, carecendo de resultados reprodutíveis em regime multicêntrico.

Quando comparamos o uso de quimio e hormonioterapia, observamos que pode haver interferência na atividade da quimioterapia em pacientes que utilizam tamoxifeno associado (25), assim como maior ocorrência de fenômenos trombóticos (26).

Em relação à radioterapia adjuvante, drogas como ciclofosfamida, metotrexate e adriamicina são conhecidas como potencializadoras dos efeitos radiativos. No caso das terapias serem concomitantes, ajustes nas doses destas drogas podem ser necessários. Alguns autores preferem utilizar esquema tipo "sanduíche", fazendo 3 ciclos de quimio, radioterapia e, posteriormente, os 3 ciclos restantes. Outros preferem retardar a radioterapia.

O painel de consenso internacional de 1995 sobre tratamento adjuvante de CM concluiu que não há impeditivo para o adiamento da radioterapia até a conclusão da quimioterapia (27).

No Serviço de Mastologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre optamos pela seqüência quimioterapia, hormonioterapia + radioterapia.

### **Rotina do serviço de mastologia**

Em nosso serviço, utilizamos como referencial de tratamento o Guia de Atualização do *National Comprehensive Cancer Network*, de 1999, homologado pela Associação Americana de Oncologia Clínica (ASCO) (28), conforme tabela 5, figura 2 e figura 3.

As atuais recomendações sobre o uso de quimioterapia e hormonioterapia adjuvante nos dão segurança e dados para que se ignore a diferenciação das pacientes pela idade como critério de tratamento, considerando que os efeitos são benéficos para todas mulheres abaixo de 70 anos (6-8). A idade será considerada como fator de risco, ou seja, quanto mais jovem, pior o prognóstico da doença.

A opção entre os regimes quimioterápicos, a hormonioterapia ou ambos se dará de acordo com a mensuração do risco de cada paciente, levando-se em conta, além da idade, o estadiamento clínico, a intervenção cirúrgica, os achados anatomopatológicos e o perfil imuno-histoquímico. Este último, anteriormente caracterizado por fornecer somente os receptores hormonais, nos fornece um verdadeiro detalhamento das características do tumor.

Atualmente, temos disponível no Hospital de Clínicas de Porto Alegre os seguintes fatores prognósticos:

- No laudo anatomopatológico - número de linfonodos envolvidos, tamanho do tumor, grau nuclear e grau histológico, invasão vascular, perineural e linfática peritumoral;
- Complementares: determinação dos receptores hormonais para estrógeno e progesterona, p53 (proteína envolvida na regulação transcricional das células) e pesquisa de angiogênese (capacidade do tumor em criar vasos para seu interior, facilitando a sua nutrição).

Recentemente, algumas observações retrospectivas baseadas em estudos clínicos demonstraram que regimes quimioterápicos com antraciclina foram superiores aos que não continham adriamicina no tratamento de tumores com super-expressão do receptor transmembrana HER-2/neu (ou c-erbB-2) (29,30). Este fator prognóstico ainda não está

**Tabela 5.** Estadiamento clínico do câncer de mama por gruposa

<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1 <sup>a</sup>	N0	M0
<b>II A</b>	T0	N1	M0
	T1 <sup>a</sup>	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>II B</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>III A</b>	T0	N2	M0
<b>III B</b>	T1 <sup>a</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	qq N	M0
<b>IV</b>	qq T	N3	M0
	qq T	qq N	M1

<sup>a</sup> Ver Tabela 1 para definição do Sistema TNM; qq T - qualquer T; qq N - qualquer N;

UICC, 1989.

disponível no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, assim como a identificação da melhor técnica para sua determinação também é discutível.

O uso dos taxóides como tratamento adjuvante do CM foi recentemente aprovado pela *Federal Drug Administration* (FDA), mas ainda não faz parte da rotina do nosso Serviço. Exceção aqueles casos em que foi usado regime neo-adjuvante com adriamicina e a

paciente tenha apresentado um pobre resultado ou esgotado os ciclos pré-operatórios de adriamicina e tenha doença maciça na axila. Nestes casos, usamos o paclitaxel, que é padronizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O tratamento adjuvante seqüencial com taxóides tem demonstrado eficácia no aumento do intervalo livre de doença em pacientes com CM axila positiva (17).

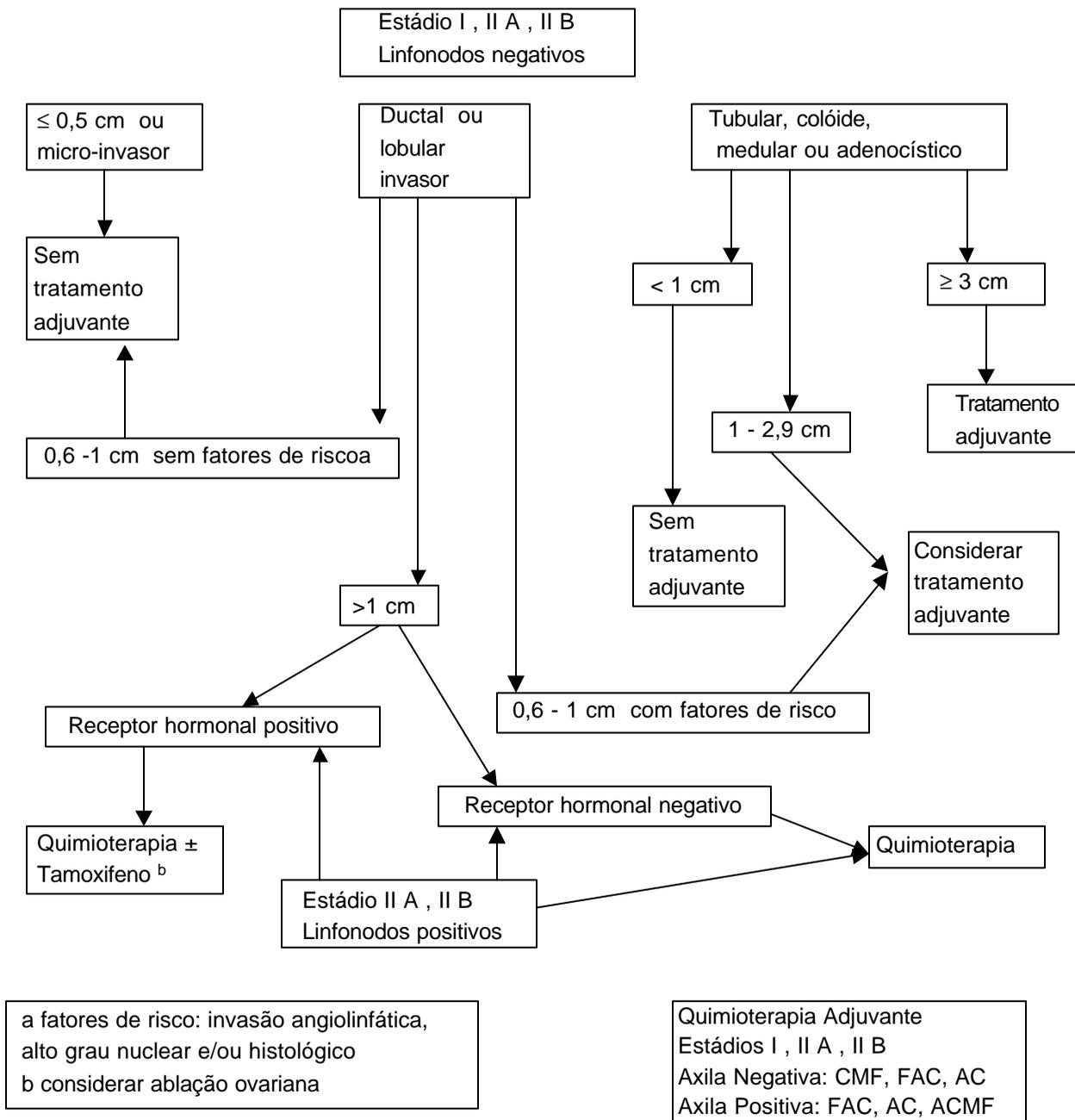


Figura 2. Tratamento sistêmico adjuvante para estádios iniciais do câncer de mama.

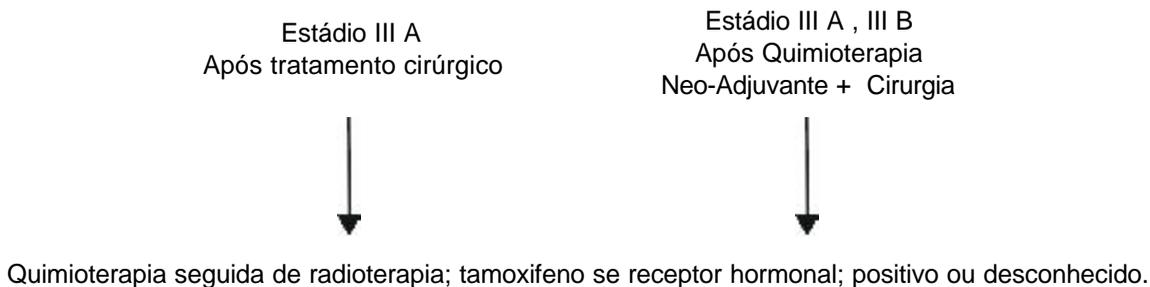


Figura 3. Tratamento adjuvante do câncer de mama localmente avançado.

## Referências

1. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil em 2001. INCA - Ministério da Saúde. Disponível de URL: <http://www.inca.org.br>
2. Fischer B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: a personal perspective. *Cancer Res* 1992;52:2371-83.
3. Mamounas EP. Personal communication. In: Hortobagyi GN, Hudis CA, Mamounas EP, Perez EA, Sledge Jr GW, Winer EP, editors. Significant advances in adjuvant therapy for breast cancer. Bristol-Myers Squibb Company; 1999.
4. Mamounas EP. Historical perspective. Importance of systemic therapy. In: Hortobagyi GN, Hudis CA, Mamounas EP, Perez EA, Sledge Jr GW, Winer EP, Editores Significant advances in adjuvant therapy for breast cancer. Bristol-Myers Squibb Company; 1999.
5. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:974-84.
6. Fleming ID, Cooper JS, Hensos DE, et al, editors. AJCC staging manual, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997.
7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
8. Carlson RW, Goldstein LJ, Gradishar WL, et al. Update of the NCCN guidelines for treatment of breast cancer. *Oncology* 1997;11(11A):199-220.
9. Hortobagyi GN, Hudis C, Winer E, Perez E, Sledge G. Personal Communication. March 1999. In: Hortobagyi GN, Hudis CA, Mamounas EP, Perez EA, Sledge Jr GW, Winer EP. Significant advances in adjuvant therapy for breast cancer. Bristol-Myers Squibb Company; 1999.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992;339:1-15,71-85.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
14. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991;9:2134-40.
15. Fischer B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight year results from National Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B - 13 and first report of findings from NSABP B - 19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996;14:1982-92.
16. NSABP B - 23 . Estudo em andamento. <http://www.nsabp.pitt.edu>
17. Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirincione C, Goldstein L, Martino S, et al. Improved disease free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (a) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (pts) with node-positive primary breast cancer (BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:101a.
18. Fischer B, Brown AM, Dimitrov NV, 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 NSABP B - 15. *J Clin Oncol* 1990;8:1483-96.
19. Fischer B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from NSABP B - 22. *J Clin Oncol* 1997;15:1858-69.
20. Wolmark N, Fischer B, Anderson S. The effect of increasing dose intensity and cumulative dose of adjuvant cyclophosphamide in node positive breast cancer: results of NSABP B-25. *Breast Cancer Res Treat* 1997;46(Suppl 26);Abstract 16.

21. Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996.
22. Menke CH, Biazús JA, Xavier NL, Cavalheiro JA, et al, editors. Rotinas em Mastologia. Porto Alegre: Artes Médicas Sul; 2000.
23. Fischer B, Dignam J, Bryant J, et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
24. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Saint Gallen's International Consensus Panel. Switzerland, Feb,2001.
25. Kennedy MJ. Systemic therapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1997;9(6):532-9.
26. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2731-7.
27. Gage I, Harris J. Radiation therapy and breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1997;9(6):527-31.
28. American Society of Clinical Oncology: Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1997;15:2149-56.
29. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1346-60.
30. Paik S, Bryant J, Park C, et al. erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1361-70.